

Aus der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
– Kieferchirurgische Klinik –
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Professor Dr. Dr. H. Scheunemann)

Ergebnisse der kryochirurgischen Behandlung von Leukoplakien der Mundschleimhaut

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Winfried Walzer
aus Karlsruhe

Mainz 1976



Aus der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
– Kieferchirurgische Klinik –
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Professor Dr. Dr. H. Scheunemann)

Ergebnisse der kryochirurgischen Behandlung von Leukoplakien der Mundschleimhaut

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Winfried Walzer
aus Karlsruhe

Mainz 1976



Fachbereichsdekan : Prof. Dr. K. Fuhr
Referent : Prof. Dr. Dr. J.-E. Hausamen
Korreferent : Prof. Dr. Dr. H. Scheunemann
Tag der mündlichen Prüfung :

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet!



I N H A L T S Ü B E R S I C H T

		Seite
I	E i n l e i t u n g	
	1. Leukoplakie - Begriffsbestimmung.	1
	2. Klinisches Bild und Differential- diagnose.	10
	3. Therapie.	15
II	K r y o t h e r a p i e	
	1. Kryobiologische Grundlagen.	18
	2. Gefrier- und Auftaugeschwindigkeit.	23
	3. Einwirkung tiefer Temperaturen auf lebendes Gewebe.	24
	4. Kälteerzeugung und Kälteapparatur.	25
	5. Eigenes Krankengut.	29
III	K a s u i s t i k	
	18 Fallbeschreibungen.	34
IV	B e u r t e i l u n g	60
V	Z u s a m m e n f a s s u n g	69
VI	L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s	70
	L e b e n s l a u f	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. Leukoplakie - Begriffsbestimmung.

Der Begriff "Leukoplakie" geht auf SCHWIMMER (1877) zurück, dessen Verdienst es ist, nicht nur eine neue Bezeichnung geprägt zu haben, sondern gleichzeitig auf die notwendige ätiologische Abtrennung dieses Krankheitsbildes von ähnlich aussehenden syphilitischen Schleimhautveränderungen aufmerksam gemacht zu haben. Der Ausdruck "Leukoplakie", der sich gegen andere Bezeichnungen wie Maculae albicantes oris, Psoriasis buccalis, Thylosis und Keratosis durchgesetzt hat, hat bis heute in der internationalen Literatur seine Gültigkeit bewahrt. Der Begriff resultiert aus dem opaken, hellweißen Farbton derartiger Schleimhautbezirke, durch deren verdickte Epithelbedeckung das Rot der subepithelialen Blutgefäße nicht oder kaum hindurchscheint.

Unter "Leukoplakie" verstehen wir alle festhaftenden, nicht flüchtigen grauweißen Effloreszenzen der Mundhöhle, des Pharynx, Larynx, Ösophagus, Penis und der Vagina. FASSKE, HAHN und MORGENROTH (1964) verstehen unter dem Begriff Leukoplakie der Mundschleimhaut eine von anderen Hauterkrankungen unabhängige umschriebene weißliche Schleimhautverdickung. Morphologisch gesehen handelt es sich bei der Leukoplakie um eine Effloreszenz, die ausschließlich am Übergangsepithel und an der Schleimhaut lokalisiert ist. Sie kann auf diese Stellen

beschränkt sein oder aber mit anderen Erscheinungen verbunden sein, die möglicherweise nicht die gleiche Morphe aufweisen wie sie selbst. Es herrscht Übereinkunft darüber, daß zur Leukoplakie ein gewisser längerer Bestand gehört, also flüchtige Erscheinungen nicht als Leukoplakie bezeichnet werden können.

Ferner gehört zum Begriff Leukoplakie, daß die stärkere Verhornung dem Übergangs- oder Mukosaepithel fest aufliegt, so daß es nicht abstreifbar ist (im Gegensatz etwa zu den Belägen bei Diphtherie oder bei Soor). Was nun die nosologische Dignität anlangt, so reicht die Leukoplakie vom harmlosen idiopathischen Zustand, bis zur Präkanzerose oder auch Kanzerose.

Eine ausreichende und klare Antwort auf die Frage nach der Ätiologie fehlt. Diskutiert werden Vit A-Mangel ebenso wie chronische Reize, verursacht durch Prothesen, kariöse Zähne, Sonneneinstrahlung, Tabak, Alkohol und galvanische Potentiale. Die grundsätzliche Bedeutung exogener Noxen konnte WELIKOW (1969) an Hand einer wesentlich erhöhten Morbiditätsrate bei Patienten mit berufsbedingter Exposition (Quecksilber, Benzol, Blei) nachweisen. Örtliche Hypoxydosen unterschiedlicher Genese (SCHUERMANN et al., 1966) und endogene Faktoren, wie hormonale Dysregulation, Protein- und Vitaminmangelzustände (ROTTER, 1957) sowie Stoffwechselerkrankungen (FASSKE et al., 1958; ULLMANN, 1959) werden ebenfalls in Erwägung gezogen.

Das histologische Bild ist außerordentlich vielgestaltig: Hyperplasie, Hyperkeratose, Parakeratose, Dyskeratose, Kernpoly-

morphie, Hyperchromatose, gesteigerte Mitoserate, gestörte Histoarchitektur, zelliges Infiltrat, intra- und interzelluläres Ödem können einzeln oder in vielfältiger Kombination auftreten. Hyperplasien können aber auch mit pathologischen Veränderungen im subepithelialen Gewebe, z. B. einem Lichen ruber planus oder einem Fibrom verbunden sein. Die klinische Untersuchung ergibt also mit dem Befund "weißer Fleck" lediglich ein Symptom, das häufig als Diagnose Leukoplakie angewandt wird. Nur die histologische Untersuchung kann die Befunderhebung klären und zugleich abgrenzen, ob die Leukoplakie einer Grundkrankheit als Symptom zuzuordnen ist oder ob eine Epithelhyperplasie ohne Basiserkrankung, also eine Leukoplakie im engeren Sinne vorliegt.

Histologische Einteilungsversuche

Einteilungsversuche, die sich auf histologische Befunde stützen, wurden von verschiedenen Autoren vorgenommen.

FASSKE und MORGENROTH (1958) teilen ein in:

- | | |
|-------------|--|
| Leukoplakie | I - einer harmlosen, gleichförmigen
Plattenepithelhyperplasie |
| Leukoplakie | II - einer Epithelkeratose |
| Leukoplakie | III - einer Kombination von Hyperplasie
und Keratose |
| Leukoplakie | IV - mit histoarchitektonischen Störungen
des Epithelverbandes, Zell- und
Kernatypien, sowie vermehrten Mitosen. |

CRAWFORD und HODSON (1966) unterscheiden folgende Formen:

1. Ein Keratosetyp mit normaler Epitheldecke.
2. Einen atrophischen Typ.
3. Einen akanthotischen Typ.
4. Einen verrukösen oder warzenförmigen Typ.

MATHIS (1951) unterscheidet eine diffus-plane Form, von einer verrukös-vegetierenden Wachstumsform. Begleitende Entzündungs-

reaktionen (Rötung, Erosion, oberflächliche Ulzeration) und subjektive Symptomatik (Überempfindlichkeit, Brennen) werden bei letzterem Typ weitaus häufiger beschrieben.

SUGAR und BANOSZY (1959) wiederum haben nach klinischen Aspekten und aufgrund von Verlaufsbeobachtungen drei Erscheinungsformen der Mundschleimhautleukoplakie voneinander abgegrenzt, die dem Bedürfnis des Klinikers im Hinblick auf eine prognostische Beurteilung entgegenkommen. Sie unterscheiden folgende Leukoplakieformen:

1. Die keratotische Schleimhaut mit matten, getäfelten, etwas verdickten, häufig mosaikartig verteilten weißlichen Oberflächenbezirken.
2. Die verruköse Proliferation mit umschriebenen, deutlich erhabenen weißlichen fleck- oder fächerförmigen Epithelveränderungen.
3. Keratotische und verruköse Veränderungen mit Erosions- und Exulzerationsbezirken.

SCHUERMANN

GREITHER und HORNSTEIN (1966) unterscheiden nach ätiologischen und therapeutischen Gesichtspunkten:

- a. Idiopathische Leukoplakie als keratotischen Zustand.
- b. Symptomatische Leukoplakie, die beispielsweise einem Lichen zugeordnet sein kann oder irritativ

traumatisch bedingt ist. Hierzu zählt besonders die retroangulär lokalisierte Leukoplakie.

- c. Als letzte Form trennen die Autoren eine präkanzeröse Leukoplakie ab, die im Gegensatz zu den anderen Formen obligat präkanzerös ist, am häufigsten an den Lippen sitzt und fließende Übergänge zum Morbus Bowen zeigt.

- a. Idiopathische Leukoplakie als keratotischer Zustand.
- Wangensaum (Interdentalleiste), Keratotische Naevi, Exfoliatio areata linguae -

Die erste Gruppe, die idiopathischen Leukoplakien als keratotischer Zustand, imponieren zwar als länger bestehende, mehr oder minder stark verhornte Plaques, sie werden aber nicht als eigentliche Leukoplakien angesehen. Das gilt für eine Reihe von mehr oder minder dauerhaften Zuständen, die nicht eigentlich krankhaft sind, sondern in der Variationsbreite des Normalen liegen (GREITHER, 1970).

- b.1 Leukoplakien als traumatisch-irritative Reaktion.

Eine Reihe von Leukoplakien entstehen auf traumatisch irritative Reize, zu denen sich noch enzymatische, bakterielle und mykotische Reize gesellen können. Hier ist zu erwähnen die "Proptosis buccalis", die als solche nicht leukoplakisch ist, bei der aber durch zusätzliche Reize wie Reibung und Druck eine Leukoplakie entstehen kann. Weiterhin zu erwähnen ist die

Leukokeratosis nicotinia palati, die Bethel-Kautabak-Leukokeratose, die Prothesenleukoplakie. Ein weiteres interessantes Beispiel ist die sog. Morsicatio buccarum, die nicht nur durch scharfes Kauen, sondern auch durch stumpfen Druck eine Irritation der Mundschleimhaut erzeugt, die in Erosionen, sich abschilferndem Schleimhautepithel und einer stärkeren weißlichen Durchträngung besteht. Auch über eine Glossitis rhombica mediana, die bei persistierendem Tuberculum impar als knotige Verdickung entsteht, kann eine traumatisch-irritative Leukoplakie entstehen (GREITHER, 1970).

b.. Symptomatische Leukoplakien als Symptom übergeordneter Krankheiten.

Symptomatische und deshalb keine eigentlichen Leukoplakien sind diejenigen, die entweder ausschließlich, meist aber mit anderen Zeichen der Haut, als Symptom übergeordneter Dermatosen entstehen. Hier ist die pustulöse Psoriasis zu nennen, die Mundschleimhauterscheinungen in Form einer Exfoliatio areata linguae mit sich bringt. Auch der umschriebene, diskoidale Erythematodes sei hier genannt. Die wichtigste Rolle spielt zweifellos der Lichen ruber planus, der zwar einerseits typisch ist, andererseits aber auch allein an der Mundschleimhaut vorkommen kann, aber begleitende Hauterscheinungen vermissen läßt. Weitere Krankheiten können symptomatische Leukoplakien hervorrufen: Die Syphilis als sog. Zuckerplätzchen-Zunge, der Morbus Darier, die Acanthosis nigricans, selten

einmal einzelne Formen der Ichthyosis (GREITHER, 1970).

c. Präkanzeröse Leukoplakien.

Während die symptomatischen Leukoplakien als fakultative Präkanzerosen angesehen werden, bezeichnet man die erosiven Leukoplakien als obligate Präkanzerosen. Die präkanzeröse Leukoplakie ist die eigentliche, wichtigste Leukoplakie, die sich weder als Symptom einer anderen Krankheit zuordnen läßt, noch auf einen ausschließlich irritativ-traumatischen, oder sonstwie bedingten Reiz zurückgeht, auch wenn sie schon lange Zeit weder klinisch noch histologisch die eigentlichen Zeichen des Übergangs in eine echte Kanzerose erkennen läßt. Die Bilder sind vielfältig. Sie beginnen oft mit umschriebenen weißlichen Trübungen des Schleimhautepithels, um über stärkere Plaques in unregelmäßige, verruköse Verhornungen überzugehen. Dieser Gruppe zugehörig sind: Präkanzeröse Leukoplakie, Morbus Bowen, die sog. Florid oral papillomatosis, Erythroplasie, Dyskeratosis congenita und Polykeratosis Touraine (GREITHER, 1970).

Histologisch zeichnet sich diese Gruppe durch eine "histoarchitektonische Störung des Epithelverbandes" aus (FASSKE et al., 1958). Durch überstürzte Zellteilung mit mangelhafter Ausreifung der Zellen während der Epithelmauserung finden sich im Epithel Schichtverwerfungen, Zell- und Kernatypien, sowie vermehrte Mitosen. Die Oberfläche wird durch eine Keratose und Parakeratoseschicht bedeckt. Die Begrenzung gegen das

Bindegewebe erscheint noch sicher gewahrt. Im Bindegewebe selbst zeigt sich nicht selten eine stärkere entzündliche Reaktion mit dicht gepackten Zellansammlungen aus polymorph-kernigen Leukozyten, häufiger Rundzellinfiltraten. Durch die entzündliche Reaktion kann die Epithel-Bindegewebsgrenze scheinbar verwischt sein.

Die WHO definiert die Leukoplakie wie folgt:

Die Leukoplakie ist ein weißer Fleck oder eine weiße Stelle, die klinisch oder pathologisch nicht als eine andere Erkrankung geklärt werden kann. Die weißen Flecken variieren von schmalen, umschriebenen Flecken bis zu Weißfärbungen, die die gesamte Mukosa überziehen können. Es kommen Knoten in ihr vor, und die Hyperplasie und Hyperkeratinisation kann so weit kommen, daß die normale Weichheit der Schleimhaut nicht mehr vorhanden ist. Die Erkrankungen die diese Veränderungen verursachen können, sind die Stomatitis nicotina, die Erythroplakie, der Lichen, die Candidasis, das Leuködema exfoliativum und die submuköse Fibrose (Pindborg).

2. Klinisches Bild und Differentialdiagnose.

Groß ist der Formenreichtum leukoplakischer Schleimhautveränderungen der Mundhöhle. Er reicht von zart opalen Verdickungen über hauchdünne Auflagerungen zu kompakten, leukokeratotischen Plaques variabler Dicke. Die Größe der Ausdehnung ist unterschiedlich. Prädispositionsstellen für die Leukoplakie der Mundschleimhaut sind die Wangenschleimhaut, die Zungenränder, der Zungenrücken, die Lippenschleimhaut, die Schleimhaut des Alveolarkammes des weichen und des harten Gaumens und die Schleimhaut des Mundbodens. In Extremfällen können sämtliche Regionen der Mundschleimhaut befallen sein. Gelegentlich ist eine Einzelregion in toto leukoplakisch verändert, wie beispielsweise bei der Leukokeratosis nicotinic palati. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um kleinere leukoplakische Felder innerhalb einer Ursprungsregion. Das Oberflächenrelief zeigt die gleiche Vielfalt durch papulöse und verruköse Formgestaltung, sowie Felderungen, deren Begrenzung von der flachen Furche bis zur tiefen Fissur reicht (SPIESSL und METZ, 1967).

Zweifellos hat die Unterscheidung der Leukoplakie in fakultative und obligate Präkanzerosen praktische Bedeutung. So vielfältig die Leukoplakie makroskopisch auftritt, so verschieden ist ihr biologisches Verhalten. Was die Möglichkeit einer malignen Entartung angeht, so finden sich in der Literatur - wegen einer fehlenden international anerkannten histologischen Einteilung - sehr unterschiedliche Angaben. MC KEE und CIPOLLARO (1937) er-

rechneten bei der Auswertung der älteren Literatur, unter Benutzung von 28 Angaben, einen Durchschnitt von 30% maligner Degenerationen. Nach einer Aufstellung von PLIESS und BORNEMANN (1957), welcher 7 Angaben aus der Literatur zugrunde gelegt sind, beträgt die Entartungsquote 22,7%. Das im Jahre 1957 von beiden Autoren ausgewertete Material der Nordwestdeutschen Kieferklinik Hamburg-Eppendorf ergab demgegenüber nur einen Prozentsatz von 10%. Unter späteren Angaben ist der von RENSTRUP (1963) errechnete Prozentsatz von 2,5 der niedrigste der Literatur überhaupt. Eine Durchschnittsrechnung bei einem Gesamtkollektiv von nahezu 3000 Fällen ergab einen Wert von insgesamt 15,9% (SPIESSL und METZ, 1967).

ESSER und TETSCH (1973) kommen nach Durchsicht der neueren Literatur zu dem Ergebnis, daß die intraorale Leukoplakie als fakultative Präkanzerose mit einer Entartungshäufigkeit von 10% angesehen werden muß.

Tabelle I. Karzinomatöse Entartung intraoraler Leukoplakien.

Jahr	Autoren		Maligne Entartung (%)
1937	MC KEE und CIPOLLARO	28 Angaben aus der Literatur	30%
1957	PLIESS und BORNEMANN	7 Literaturangaben	22,7%
1958	FASSKE, HAHN u. MORGENROTH		10%
1967	SPIESSL und METZ	102 Fälle	16%
1973	ESSER und TETSCH	953 Fälle aus der Literatur	9,3%

Über die Zeitdauer vom Beginn leukoplakischer Veränderungen bis zum erfolgten Nachweis karzinomatöser Entartung finden sich in der Literatur spärliche Angaben. PRINZ (1928) gibt hierzu Zeitspannen von 2 bis 20 Jahren an. WEST (1960) berichtet über einen Fall mit einer "Inkubationszeit" von 14 Jahren. Er führt des weiteren CARR, SARNAT und SCHOUR an, die jeweils über einen Fall berichten, bei dem die Entartung nach 4 und 1,5 Jahren auftrat. SPIESSL und METZ (1967) errechneten aus ihrem Krankengut einen Mittelwert von 6,7 Jahren. Daß das klinische Bild der Leukoplakie in der Mehrzahl der Fälle keinen Hinweis auf den Grad der bereits eingetretenen Malignität gibt, ist bekannt und wurde von verschiedenen Autoren wiederholt betont. (CRAWFORD und HODSON, 1966; HAHN, FASSKE und Mitarb., 1958; MATHIS, 1964 und SEIFERT, 1966).

Was die morphologische Zuordnung der Leukoplakie zu einer der genannten Gruppen angeht, bedient man sich neben der klinischen Inspektion der Mundschleimhaut verschiedener Hilfsmittel, welche eine zuverlässige Diagnose erlauben.

Während das Stomatoskop, welches bei 10 bis 20-facher Vergrößerung eine direkte Beobachtung der Mundschleimhaut zuläßt, eine klinische Beurteilung der Schleimhautveränderungen ermöglicht, (FASSKE u. MORGENROTH, 1958; MORGENROTH, 1961), können durch die besonderen Eigenschaften des Rasterelektronenmikroskopes die Oberflächenstrukturen von Schleimhäuten in ihrer räumlichen Anordnung und Ausbreitungsform untersucht werden (BLÜMCKE u. MORGENROTH jr., 1967). Es konnte festgestellt werden, daß sich aus der verglei-

chenden Betrachtung der Oberfläche Kriterien ableiten lassen, welche eine genauere Differenzierung der Mundschleimhautveränderungen ermöglichen (MORGENROTH u. MORGENROTH jr., 1970).

Durch die z. Zt. bekannten Serumuntersuchungen ist eine Förderung der Frühdiagnostik für den Mundhöhlenbereich nicht zu erwarten, da kleine Karzinome der Mundschleimhaut keine entsprechenden Serumveränderungen hervorrufen (PAPE, 1972).

Unter den stoffwechselspezifischen Tumortests fand die Schiller'sche Jodprobe besonderes Interesse (SCHILLER, 1928). MORGENROTH (1957) übertrug ihre Anwendung in Kombination mit dem Kolposkop aus dem gynäkologischen Arbeitsbereich in die stomatologische Frühdiagnostik. SCHEUNEMANN (1959)

hat jedoch darauf hingewiesen, daß für den Mundhöhlenbereich weder beim rein stomatoskopischen Befund, noch bei zusätzlicher Anwendung der Jodprobe ein verbindliches Urteil über die verschiedenen Schleimhautveränderungen abgegeben werden kann, und somit der praktische Wert in Zweifel gestellt werden muß.

Neben den verschiedenen Möglichkeiten der Auflichtmikroskopie hat sich unter den lokalen Untersuchungsmethoden die exfoliative Zytologie als wertvolles Zwischenglied der klinischen und histologischen Diagnostik in einzelnen Sparten der Medizin erwiesen. PAPE (1972) kommt aufgrund statistischer und morphologischer Befunde zu dem Ergebnis, daß mit Hilfe der exfoliativen Zytologie die Früherkennung der malignen Mundschleimhauttumoren intensiviert und ausgebaut werden kann.

Die Differenzierung zwischen einer harmlosen Leukoplakie, einem Karzinom in situ und einem bereits infiltrativ gewachsenen Karzinom kann weder klinisch, noch mit ausreichender Sicherheit durch die exfoliative Zytologie oder die Stomatoskopie erfolgen, sondern erfordert die histologische Untersuchung einer Probeexzision. Diese stellt die letzte und zugleich gewichtigste diagnostische Methode dar. Ihr wird in jedem Fall die größte Sicherheit eingeräumt, da das feingewebliche Bild eines größeren Zellkomplexes verbindliche Auskünfte über den Aufbau, den Reifegrad und die Ausbreitungsform der Leukoplakie ermöglichen. Die feingewebliche Untersuchung nimmt dementsprechend eine Schlüsselstellung unter den diagnostischen Möglichkeiten ein, und sollte in jedem Fall zur Abklärung der histologischen Zuordnung der Leukoplakie angewandt werden.

3. Therapie.

Eine kausale Therapie ist wegen der noch ungeklärten Ätiologie nicht bekannt. Das Hauptaugenmerk ist zunächst auf die Behandlung der Grundkrankheit zu richten. Exogene Noxen (Rauchen, scharfe Zahnkanten, rauhe Prothesenränder usw.) müssen grundsätzlich ausgeschaltet werden. Auf der Suche nach erfolgversprechenden Möglichkeiten bediente man sich verschiedener konservativer Behandlungsmethoden. So wird die Podophylinpinselung als konservative Maßnahme empfohlen, da dem Podophylin eine mitosehemmende Wirkung zugesprochen wird (BANOCZY, 1965). Die Strahlenbehandlung hat wegen der geringen Strahlenempfindlichkeit der Leukoplakie und der Gefahr der Osteoradionekrose keine allg. Anerkennung gefunden (ESSER u. TETSCH, 1973). Neben der Möglichkeit der Röntgennahbestrahlung (CHAOL: zit. nach BANOCZY, 1965) werden hier noch die Verfahren der Radiostrontium-Kontakttherapie (SALIS-SAMADEN, 1964) und Mundspülungen mit Radium-emanationslösung angegeben (BARONCELLI, 1969). Besonders geeignet für die Behandlung von Schleimhauterkrankungen der Mundhöhle scheinen die Kortikosteroide zu sein (FISHER, 1955; SPIESSL u. METZ, 1967), da sie die für die Therapie wichtigen Glukokortikoideffekte besitzen. Die klinische Erfahrung zeigt jedoch, daß nach durchaus erfolgreicher Kortikosteroid-Therapie nach einigen Monaten Rezidive auftreten können (SEBASTIAN, 1972). Unter diesen konservativen Maßnahmen ist die Verabfolgung von Vitaminen, bes. von Vitamin-A am meisten verbreitet (BANOCZY, 1965; SCHERBER, 1944;

SILVERMANN, 1963; WULF, 1957; WULF, 1955). Zahlreiche Autoren berichten über ermutigende Ergebnisse (WANNENMACHER et al., 1972; ESSER u. TETSCH, 1973). Trotz guter Erfolge bleibt die Indikation der Vitamin-A Behandlung jedoch stark eingeschränkt, da vielfach starke Nebenwirkungen beobachtet werden konnten (WANNENMACHER, ESSER u. TETSCH, 1972; ESSER u. TETSCH, 1973). Die im Verlaufe der Vitamin-A-Kur täglich applizierten sub-toxischen Dosen reichen bis zu 3,6 Mill. I.E. und stellen im Vergleich zum Tagesbedarf von 4000 bis 8000 I.E. eine massive Überdosierung dar. KOCH und SCHETTLER (1973) können auf positive Ergebnisse bei der Behandlung von 48 Leukoplakie-Patienten mit Vit.-A-Säure-Derivaten hinweisen. Ähnliche Beobachtungen werden von WANNENMACHER, ESSER u. TETSCH (1972) bestätigt. Die zum Teil erfreulichen Therapieergebnisse müssen jedoch noch mit vielen dosisabhängigen Nebenwirkungen erkauft werden.

Da alle konservativen Behandlungsmethoden nicht den gewünschten Erfolg erzielen, muß auch heute noch die chirurgische Therapie als Methode der Wahl angesehen werden. SPIESSL und METZ (1967) bevorzugen die totale Exzision, falls mit einer malignen Entartung zu rechnen ist.

Bei großflächigen leukoplakischen Schleimhautveränderungen oder multifocalen Arealen stößt diese Methode der chirurgischen Behandlung jedoch an ihre Grenzen, da die Deckung größerer intra-oraler operativer Defekte mittels ortständiger Schleimhautlappen oder frei verpflanzter Spalthaut nicht unproblematisch ist.

Die Heilung über die freie Granulation ist langwierig und in der Regel mit funktionsmindernden Narbenbildungen verbunden.

Den chirurgischen Maßnahmen zuzuordnen ist die kryochirurgische Behandlung des veränderten Schleimhautepithels, deren Behandlungsergebnisse im Rahmen dieser Arbeit an Hand des Krankengutes der Kieferchirurgischen Klinik Mainz untersucht werden sollen.

1. Kryobiologische Grundlagen.

Die eingehende Bearbeitung der chemisch-physikalischen Grundlagen des Gefrierprozesses (LUYET, 1967; FARRANT, 1971), sowie die Abklärung einer Reihe kryobiologischer Probleme ermöglichten die Anwendung der extremen Kälte in den verschiedensten Bereichen der Medizin.

Auf der einen Seite suchte man nach Wegen, um Zellen über einen längeren Zeitraum hinweg bei niedrigen Temperaturen zu lagern (SMITH, 1961), auf der anderen Seite versuchte man, die kontrollierte Anwendung der zerstörenden Wirkung der Kälte für kryochirurgische Zwecke zu entwickeln (RAND, RINFERT u. von LEDEN, 1968). Schon vor etwa 300 Jahren berichtete ROBERT BOYLE über seine Beobachtungen, daß Zellen die Einwirkung tiefer Temperaturen nicht überlebten (siehe PARKES, 1957). Diese fundamentalen Beobachtungen konnten durch viele Arbeiten weiter vertieft werden (SPALLANZANI, 1777; LUYET u. GEHENIO, 1940; PARKES, 1957; REY, 1959 und SMITH, 1961). Bei Untersuchungen über das Gefrierverhalten von isolierten Zellen und Zellsuspensionen konnte festgestellt werden, daß die Einwirkung tiefer Temperaturen im Zellverband zu zwei grundsätzlich kryobiologischen Reaktionen führt, die heute unter den Begriffen heterogene Nukleation und homogene Nukleation zusammengefaßt werden (MERYMAN, 1966),

wobei der Begriff "Nukleation" für "Eiskernbildung", bzw. "Entstehung von Eiskristallisationszentren" steht.

Heterogene Nukleation.

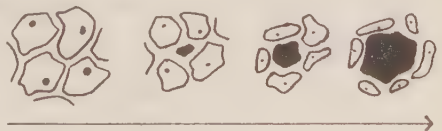
Von vielen Autoren wurde beobachtet, daß die Eiskristallbildung im extrazellulären Raum beginnt (siehe ASAHINA, 1966; MERYMAN, 1956, 1967, 1964; MAZUR, 1966; FRASER u. JILL, 1967; MAZUR u. SCHMIDT, 1968; FARRANT, 1971, 1972). Die Ursachen dieser zunächst extrazellulären Eiskristallbildung sind vermutlich in der Zusammensetzung des intrazellulären Systems zu sehen. Dieses enthält einen Lösungskomplex großen und kleinen Molekulargewichtes, was zur Folge hat, daß hier eine Eiskristallbildung erst bei tieferen Temperaturen erfolgt, als dies im extrazellulären Raum der Fall ist (FARRANT, 1971).

Auch das Fehlen eines Kristallisationskernes in Folge des relativ kleinen Zellvolumens wird als Ursache gesehen (MAZUR, 1960, 1968; ASAHINA et al., 1967). Der durch die extrazelluläre Eiskristallbildung entstandene Konzentrationsunterschied zwischen intrazellulärem und extrazellulärem Raum bedingt, daß der Zelle bei langsamer Kühlgeschwindigkeit fortschreitend Wasser entzogen wird.

Abb. 1 (nachgezeichnet

nach ERNST et al.)

Halbschematische Darstellung der extrazellulären Eiskristallbildung.



Die Ursache einer bei weiterer Abkühlung möglicherweise irreversiblen Schädigung der Zellmembran ist nach Ansicht vieler Autoren in der hohen Elektrolytkonzentration zu sehen (LOVELOCK, 1953; SODESTROM, 1944; WILBRANDT, 1941; RAPATZ, 1963; FARRANT u. WOOLGAR, 1970; MERYMAN, 1968). Auch die Verminderung des physiologischen Abstandes der Makromoleküle in der dehydrierten Zelle soll eine bedeutende Rolle bei der Gefrierschädigung spielen (LOVELOCK, 1953; MERYMAN, 1957). Weiteren Schaden erfährt die Zelle während der Auftauphase. Die hohen intrazellulären Elektrolytkonzentrationen führen zu einem Anschwellen der Zelle als Folge des Einstromens großer Wassermengen in das Zellinnere (FARRANT, 1971).

Dennoch ist bei der heterogenen Nukleation die Überlebensrate derart eingefrorener Zellverbände relativ hoch (etwa 70-75%).

Überleben oder Tod der Zellen ist lediglich davon abhängig,

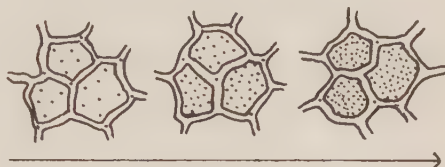
- a) wie lange sie einer Temperatur von etwa -5°C ausgesetzt bleiben, und
- b) welche Permeabilität die Zellmembran für den Wasserentzug aufweist, bzw. wie hoch deren Widerstandsfähigkeit gegen die extrazelluläre Elektrolytlösung ist, deren Konzentration mit sinkender Temperatur proportional ansteigt (LOVELOCK, 1953, 1954; MAZUR u. SCHMIDT, 1968; MAZUR, 1966; SCHROTT et al., 1969).

Homogene Nukleation.

Bringt man lebende Zellen durch intensiven Wärmeentzug (d. h. $100^{\circ}\text{C}/\text{min}$) schnell auf Temperaturen von $-5^{\circ}\text{C} \dots -70^{\circ}\text{C}$, so verteilen sich die Eiskristalle sofort gleichmäßig auf den extra- und intrazellulären Raum des betreffenden Gewebebezirks, wobei die Phase der heterogenen, also nur extrazellulären Eisbildung übersprungen, bzw. schnell durchheilt wird (MERYMAN, 1956, 1957; MAZUR und SCHMIDT, 1968; FARRANT, 1971, 1972).

Abb. 2 (nachgezeichnet nach
ERNST et al.)

Halbschematische Darstellung
der homogenen Nukleation mit
extrazellulärer und intra-
zellulärer Eisbildung.



Wie besonders elektronenoptische Untersuchungen beweisen (LUYET, 1955) ist der Radius der Kristallisationszentren dem Temperaturabfall indirekt proportional. Während der Durchmesser der gebildeten Eiskristalle im Gewebe bei relativ hohen Temperaturen (-5°C) noch um $50 \text{ \AA}$ beträgt, nähert er sich bei -15°C dem Durchmesser der Membrankanälchen, der etwa $25 \text{ \AA}$ beträgt. Jetzt können die Eiskristalle in das Zellinnere eindringen, um dort als Nukleationszentren zu wirken, und das intrazelluläre Wasser einzufrieren (MAZUR, 1960, 1966). Es kommt danach zum Absterben lebenswichtiger Zellorganellen wie Mitochondrien, Ribosomen, endoplasmatisches Retikulum, Golgi-Substanz, Zentriol und Nukleolus (PARKES und SMITH, 1952; FISHBEIN und GRIFFIN, 1968). Bei fortschreitender

Eiskristallbildung ($-70^{\circ}\text{C} \dots -196^{\circ}\text{C}$) zeigen sich zuerst Rupturen der Zellmembran, so daß alsbald endoplasmatische Granula im Extrazellularraum sichtbar werden. Bereits dieses Stadium der homogenen Nukleation leitet das Absterben der geschädigten Zelle ein.

Der gefrorene Bezirk erfährt darüber hinaus während der Auftauphase zusätzliche biologische Schäden, indem sich temperaturabhängige Zonen einer wandernden Rekristallisation bilden. Kleine Eiskristalle nehmen dabei an Größe zu. Eine solche Rekristallisation tritt in einem Temperaturenbereich von $-40^{\circ}\text{C} \dots 0^{\circ}\text{C}$ auf (MERYMAN, 1957; MAZUR, 1961, 1965; MAZUR u. SCHMIDT, 1968; ASAHINA et al., 1967; SCHROTT et al., 1969).

2. Gefrier- und Auftaugeschwindigkeit.

Ob nun der Vorgang der homogenen oder der heterogenen Nukleation abläuft, hängt allein von der Gefriergeschwindigkeit ab. Nur eine hohe Gefriergeschwindigkeit bietet durch intrazelluläre Vereisung die Gewähr, daß die intrazellulären Strukturen irreversibel geschädigt werden. Je rascher der Gefriervorgang abläuft, desto größer ist die Quote des gefrierfähigen intrazellulären freien Wassers.

Die Gefriergeschwindigkeit soll mindestens über 10°C pro Minute liegen, möglichst jedoch Werte bis 100°C pro Minute erreichen (MAZUR, 1965). Obwohl die Permeabilität der Zellmembran für Wassermoleküle bei verschiedenen Zellarten Unterschiede aufweist, und somit unterschiedliche Gefriergeschwindigkeiten zur Vereisung der verbleibenden Wassermenge erforderlich sind, dürfte bei einer Gefriergeschwindigkeit von 100°C pro Minute jedoch für alle Zellpopulationen das Ergebnis der homogenen Nukleation ablaufen (MAZUR, 1968).

Neben der möglichst hohen Gefriergeschwindigkeit, ist eine langsame Auftaugeschwindigkeit bis $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ notwendig, um jedes Überleben von Zellen auszuschließen. Bei raschem Auftauen über 100°C pro Minute überlebt ein Teil der Zellen auch eine intrazelluläre Vereisung. Selbst unter optimalen Bedingungen ist es dennoch sehr schwierig jede Zelle zu zerstören (GUE et al., 1949; BILLINGHAM, 1954; MAZUR et al., 1969; LEIBO et al., 1970).

3. Einwirkung tiefer Temperaturen auf lebendes Gewebe.

Lebendes Gewebe zeigt gegenüber dem Gefrierverhalten von isolierten Zellen und Zellsuspensionen wesentliche Unterschiede. So gefrieren die einzelnen Zellschichten entsprechend ihrem Abstand von der Kältequelle unterschiedlich schnell und tief. Die maximale Ausdehnung des Eisballes stellt eine Funktion der Temperatur der Sondenspitze und der Gefrierdauer dar.

Der Gefriervorgang, die Ausdehnung des Vereisungsbezirkes und der nachfolgenden Kryonekrose werden im lebenden Gewebe darüberhinaus von der Durchblutung beeinflusst. Die Blutzirkulation bildet somit eine Gegenheizung (GERLACH et al., 1966, 1967). Neben dem direkten Kälteeffekt auf die einzelnen Zellen kommt bei der klinischen Anwendung der extremen Kälte dem sekundären, ischämischen Gewebsuntergang durch Unterbrechung der Blutzirkulation eine entscheidende Bedeutung zu (GAGE et al., 1965). Dieser Durchblutungsstop in der Auftauphase ist durch die, in den vereisten Blutgefäßen ablaufenden kältespezifischen Gerinnungsprozesse zu erklären, die einen vollständigen thrombotischen Verschuß des Arteriolen und Kapillaren verursachen (LUTZEYER et al., 1969; LYMBEROPOULOS et al., 1969).

4. Kälteerzeugung und Kälteapparatur.

Seit der Verwendung von Kohlensäureschnee als Kühlmittel bei der Behandlung von Krebszellen (ARNOTT, 1851) haben viele Autoren mit den verschiedensten Mitteln und Verfahren dazu beigetragen, daß die Kältetherapie heute in der Medizin an Bedeutung gewonnen hat (OPENCHOWSKI, 1883; WHITE, 1899; BIETTI, 1935; ALLINGTON, 1950; COOPER, 1961, 1962).

Heute ist flüssiger Stickstoff das meist verwendete Kühlmittel. Flüssiger Stickstoff ist eine klare, farblose und geruchlose Flüssigkeit, die nicht brennbar, nicht toxisch ist und sich träge gegenüber biologischem Material verhält. Aufgrund des sehr niedrigen Siedepunktes (bei 1 atm. $-195,8^{\circ}\text{C}$) muß flüssiger Stickstoff in speziell konstruierten Behältern (Dewar Kessel) aufbewahrt werden, um einer schnellen Verdampfung der Flüssigkeit vorzubeugen.

COOPER und LEE gelang es (1961) eine neue Kälteeinheit vorzustellen, die eine Einstellung der Sondenspitzentemperatur bis -196°C erlaubte. Zur Erzeugung tiefer Temperaturen werden heute in der Kryochirurgie vorwiegend zwei Verfahren angewandt:

- a) Kälteerzeugung durch Phasenveränderung der Kältesubstanz, wie z. B. Verdampfung einer Flüssigkeit.
- b) Kühlung durch Expansion eines Gases oder einer Flüssigkeit durch ein Expansionsventil (JOULE-THOMSON-Effekt).

In den meisten Fällen werden Gase durch Druck verflüssigt und danach verdampft, wodurch sich extrem tiefe Temperaturen weit unter -100°C erzeugen lassen.

Allen Kälteeinrichtungen, die nach diesem Prinzip arbeiten, liegt eine ähnliche Konstruktion zugrunde. Aus einem Dewargefäß als Vorratsbehälter wird das verflüssigte Gas über ein vakuumisoliertes Schlauchsystem kontinuierlich in eine Kältesonde gepumpt. Dort erfolgt in einer kleinen Kammer die Verdampfung des Kältemittels, das in gasförmigem Zustand wieder über den Schlauch abgesaugt wird. Gekühlt wird lediglich die nichtisolierte Sondenspitze. Bei den neueren Geräten ist in der Kältesonde ein Thermoelement eingebaut, das eine Registrierung der Temperatur in der Sondenspitze und die Steuerung des Kälteflusses je nach der eingestellten Minimaltemperatur erlaubt.

In der Kieferchirurgischen Klinik Mainz kam als Kältequelle der "KRYOMED" der Firma Leybold-Heraeus in Köln zur Anwendung, der mit flüssigem Stickstoff als Kältemittel betrieben wird (Abb. 3). Der Kryomed besteht aus einem Universalgerät und auswechselbaren Kältesonden in verschiedenen Ausführungen. Das Grundgerät ist aus zwei wesentlichen Bauelementen aufgebaut, dem Vorratsbehälter für flüssigen Stickstoff und dem elektronischen Steuerteil zur genauen Regulierung des jeweiligen Stickstoffflusses zur Kältesonde. Der Vorratsbehälter ist über einen flexiblen und vakuumisolierten Versorgungsschlauch mit der Kältesonde verbunden, die mittels einer Schnellkupplung auf diesen aufgesteckt wird. Alle

Betriebsvorgänge des Gerätes werden automatisch gesteuert. Die gewünschte Temperatur des Sondenkopfes kann zwischen 0°C und -196°C wahlweise vorgewählt werden.

Abb. 3

Kälteapparatur
"KRYOMED" der Firma
Leybold-Heraeus,
Köln.

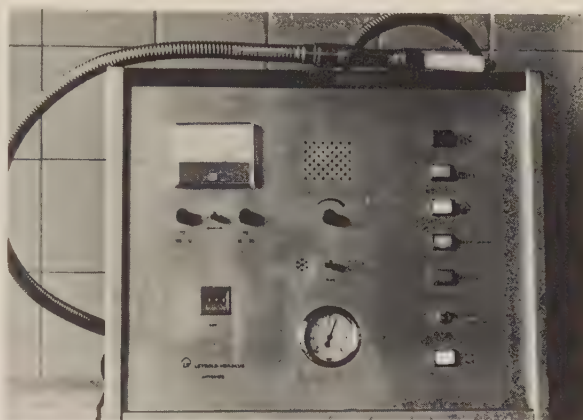
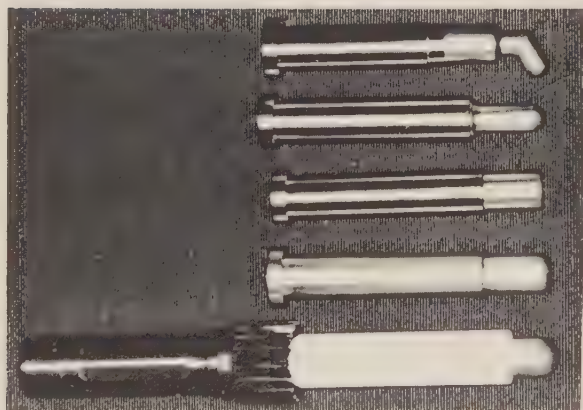


Abb. 4

Kryosonden.



Die Kältesonden bestehen aus einem Grundelement und auswechselbaren, verschieden geformten Gefrierköpfen (Abb. 4). Im Grundelement ist neben den Elementen zur Stickstoffversorgung eine elektrische Heizung eingebaut, die sich nach Beendigung des Gefriervorganges automatisch einschaltet und den Sondenkopf beschleunigt erwärmt. Hierdurch kann die Kältesonde rasch vom eingefrorenen Gewebe abgehoben werden. Ein an der Sondenspitze eingebauter Temperaturfühler gewährleistet das Einhalten der vorgeählten Sondentemperatur. Bei Anwendung der geschlossenen Kältesonde verdampft der Stickstoff in einer Miniaturverdampfkammer des Kältekopfes. Die Gefrierköpfe werden in verschiedener Form und Größe hergestellt, um mühelos bei jeder Lokalisation und Ausdehnung einen ausreichenden Kälteherd extra- und intraoral erzeugen zu können.

Unter Verwendung von flüssigem Stickstoff ist es somit möglich, gezielte Kälteherde mit Temperaturen bis -196°C im Gewebe zu erzeugen. Die Anwendung offener Kältesonden ist im Bereich der Mundhöhle nicht zu empfehlen, da schon geringe Mengen unter dem Rand des Gefrierzylinders ausströmenden flüssigen Stickstoffes zu einer ausgedehnten Vereisung der oralen Schleimhaut führen (HAUSAMEN, 1972).

5. Eigenes Krankengut.

Von MARCHETTA et al. wurde 1969 erstmals die Kältechirurgie erfolgreich zur Behandlung von Leukoplakien der Mundschleimhaut eingesetzt. Seit 1972 wurde diese Behandlungsmethode auch an der Kieferchirurgischen Klinik der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten in Mainz angewandt. Bevor die Ergebnisse der Behandlung und die Fälle im Einzelnen besprochen werden, soll im Folgenden an Hand einer Tabelle eine Übersicht über die Fälle und die hieraus gewonnenen Daten gegeben werden.

Tabelle II. Übersicht über das vorliegende Krankengut.

Pat.	Alter	Geschlecht	Ätiolog. Faktoren	Lokalisation	Bestand vor Therapiebeginn
I	60	männl.	UK-Teilres. 40 Zig/die	Zungenrand	1 Jahr nach UK-Teilresekt.
II	33	männl.	30 Zig/die	Gaumensegel	1 Jahr
III	60	männl.	20 Zig/die	Wange	9 Monate
IV	59	männl.	Pfeife und Zigarre	Lippe	6 Wochen
V	70	männl.	Prothese	Mundboden	9 Monate
VI	50	weibl.	10 Zig/die	Wange	8 Monate
VII	48	weibl.	Morsic.bucc.	Wange	2 Jahre
VIII	85	weibl.	?	Wange	8 Monate
IX	47	weibl.	20 Zig/die	Wange	6 Jahre
X	66	weibl.	?	Trig.retrom.	1 Jahr
XI	67	weibl.	Prothese	Zungenrand	4 Monate
XII	65	männl.	?	Zunge	12 Jahre
XIII	26	männl.	?	Wange	?
XIV	66	männl.	?	Wange	?
XV	29	männl.	?	Zunge	6 Monate
XVI	64	männl.	30 Zig/die	Wange	8 Monate
XVII	48	männl.	Prothese	Zunge	8 Monate
XVIII	65	männl.	30 Jahre Pfeife	Mundwinkel	?
XIX	30	männl.	40 Zig/die	Wange	6 Jahre

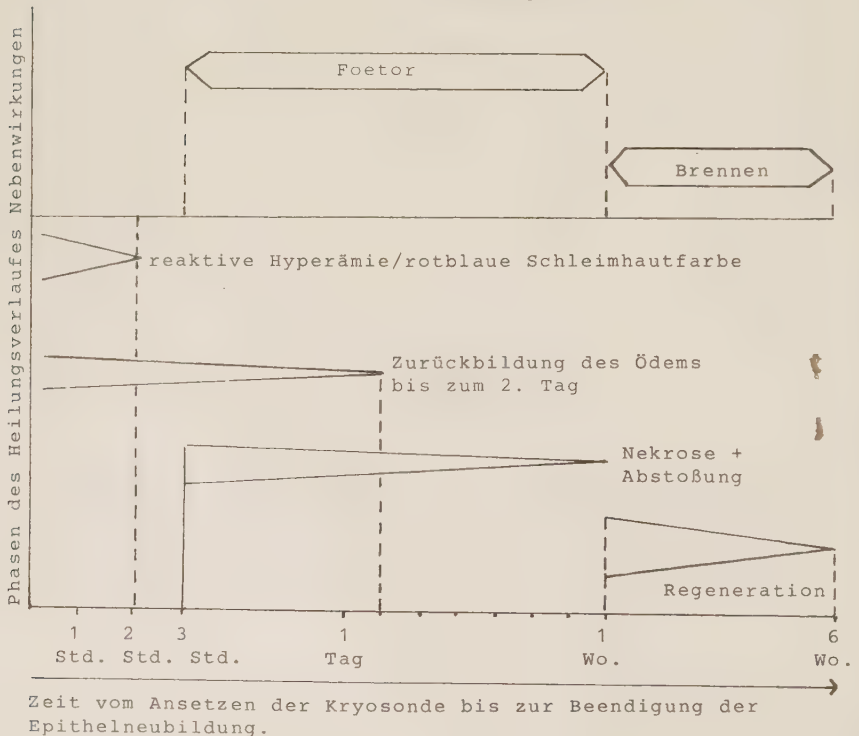
Pat.	Kryotherapie (sec./ $^{\circ}$ C)	Nachbehandlungsdauer	Rezidiv	Histologie
	30 / 160	2 J. 6 Mo.	-	hyperkeratot.L
I	30 / 160	2 J. 4 Mo.	-	Leukoplakie eros.
II	20 / 160	2 J. 3 Mo.	+	Leukoplakie
V	15 / 160	2 J. 5 Mo.	-	Leukoplakie
	30 / 160	2 J. 4 Mo.	-	Morb. Bowen
I	15 / 160	2 J.	+	hyperkeratot.L.
II	30 / 160	2 J. 3 Mo.	-	Leukoplakie
III	45 / 160	1 J. 4 Mo.	-	Leukoplakie
X	25 / 196	2 J.	+	Leukoplakie
	30 / 160	1 J. 8 Mo.	-	Leukoplakie
I	180 / 160	1 J. 8 Mo.	-	Karz. auf Boden e.L.
II	30 / 160	1 J. 5 Mo.	+	Spinaliom auf L.
III	15 / 160	keine Kontrolle	-	Leukoplakie
IV	15 / 160	1 J.	-	Leukoplakie
V	30 / 160	7 Mo.	+	Leukoplakie
VI	30 / 160	4 Mo.	+	Leukopl. erosiv
VII	30 / 160	4 Mo.	-	Leukoplakie
VIII	20 / 160	3 Mo.	-	Leukoplakie
XIX	20 / 160	unter 3 Mo.	-	Leukoplakie

Die Patienten wurden schriftlich zur Nachuntersuchung einbestellt.
 Zwei der angeschriebenen Patienten (Nr. XIII u. XIX) waren unbekannt verzogen, und nahmen somit an der Nachuntersuchung nicht teil.

Die histologische Untersuchung ergab neben einem "Morbus Bowen" nur in zwei Fällen Anzeichen einer malignen Entartung. Im Verlauf der Nachuntersuchungen konnten bei 6 Patienten neue leukoplakische Herde im Randbezirk der Kryostelle beobachtet werden. Diese Randleukoplakien sind als Rezidive zu bewerten.

Die einzelnen Phasen des Heilungsverlaufes nach der kryotherapeutischen Behandlung sind in Tabelle III dargestellt. Die Patienten berichteten nur über geringe Beschwerden während der Zeit nach der Kryotherapie bis zur Beendigung der Epithelneubildung (Tab. III).

Tabelle III. Einzelne Phasen des Heilungsverlaufes und die dabei auftretenden Nebenwirkungen.



Die Kryotherapie wurde in zwei Fällen in Lokalanästhesie durchgeführt. In allen anderen Fällen genügte eine Oberflächenanästhesie mit Xylocain. Entsprechend dem Verhornungsgrad des veränderten Schleimhautbereiches wurden Gefriertemperaturen von -160°C bis -196°C und Gefrierzeiten zwischen 15 und 45 sec. gewählt. Ließ das klinische Bild eine maligne Entartung vermuten, so wurde der veränderte Bezirk mehrmals unter spontanem Zwischenauftauen vereist. Stets wurde darauf geachtet, daß sich die Kälteherde überlappen.

Fall I. Pat. H. Sch., männl., 60 J., KB Nr. 071 72

Diagnose: Stark hyperkeratotische Leukoplakie.

Ein Jahr nach einer Unterkieferresection links wegen einem verhornenden Plattenepithelkarzinom wurde bei den laufenden Nachkontrollen eine leukoplakische Veränderung im Bereich des rechten Zungenrandes festgestellt. Der Patient gab an, seit ca. 20 Jahren 40 Zig./die geraucht zu haben. An der Resektionsgrenze am linken Zungenrand befand sich übergreifend zum Mundboden eine ca. 1/2 x 1 cm große weißlich imponierende Veränderung, die das Schleimhautniveau deutlich überragte, mit dem Spatel jedoch nicht abhebbar war. Die stark hyperkeratotische Leukoplakie setzte sich über eine weniger intensiv weiß verfärbte, flächige ca. markstückgroße Hyperkeratose an der Zungenunterseite nach medial fort.

Histologie der Probeexzision: Erosiv veränderte Leukoplakie.

Mit einer 2 cm Sonde wurde der eigentliche Leukoplakieherd in Lokalanästhesie für 30 sec. bei -160°C eingefroren. Am Ende des Gefriervorganges entstand ein etwa 2 mm tief vereister Herd, der über die

eigentliche Sondengröße nur 2 mm hinausragte. Nach dem Auftauen wurde ebenfalls bei -160°C ein neuer Kälteherd über die mehr medial gelegene Hyperkeratose gesetzt.

Nachuntersuchung: Durch die nun 2 1/2 Jahre zurückliegende Behandlung konnte ein völlig unauffälliger Zustand mit einer zarten Narbe im Bereich der Kryo-
stelle erreicht werden, der bis heute rezidivfrei geblieben ist. Der Patient hat nach eigenen Angaben seit der Behandlung das Rauchen stark reduziert.

Abb. 5 Zustand vor Kryotherapie.

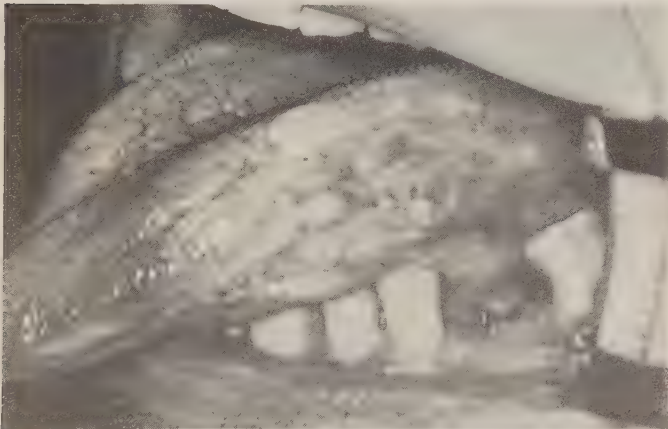
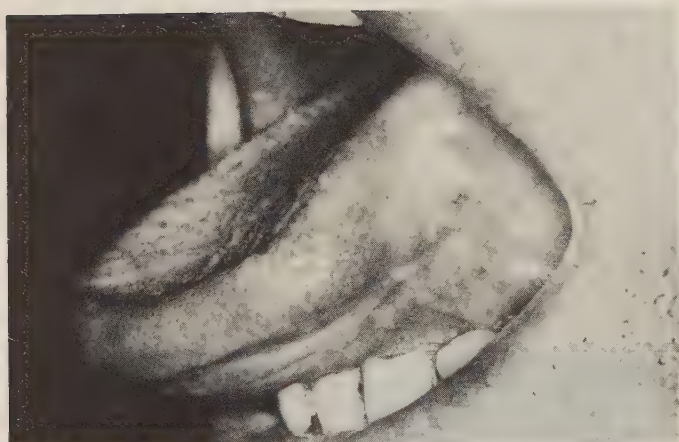


Abb. 6 Zustand nach Kryotherapie.



Fall II. Pat. W. T., männl., 33 J., KB Nr. 157 72

Diagnose: Oberflächlich ulzerierte Leukoplakie.

Bei dem Patienten wurde am vorderen linken Gaumensegel ein Morbus Bowen chirurgisch bis in die leukoplakisch veränderten Randbezirke entfernt. Bei den regelmäßig erfolgten Nachuntersuchungen manifestierte sich nach etwa 1 Jahr ein Rezidiv, an dessen Vorderfläche zwei kleine, oberflächlich ulzerierte und leukoplakisch veränderte Herde von je Doppellinsengröße bestanden. Der Hinterrand des Gaumenbogens war in der gleichen Ausdehnung leukoplakisch verändert. Nach eigenen Angaben raucht der Patient seit Jahren 20-30 Zig./die.

Histologie: Rezidiv eines Morbus Bowen.

In Oberflächenanästhesie im Xylocain-Spray wurden die betreffenden Schleimhautbezirke nach einer PE-Entnahme für 30 sec. bei -160°C eingefroren. Der Eisball dehnte sich dabei 1 mm über den Sondenrand aus.

Nachuntersuchung: 2 Jahre und 4 Monate nach der Behandlung hat sich im Bereich des Kälteherdes ein reizloses Schleimhautepithel mit feinen Narbenzügen gebildet. Der Patient gibt an, seit der Behandlung nicht mehr zu rauchen.

Abb. 7 Zustand vor Kryotherapie.

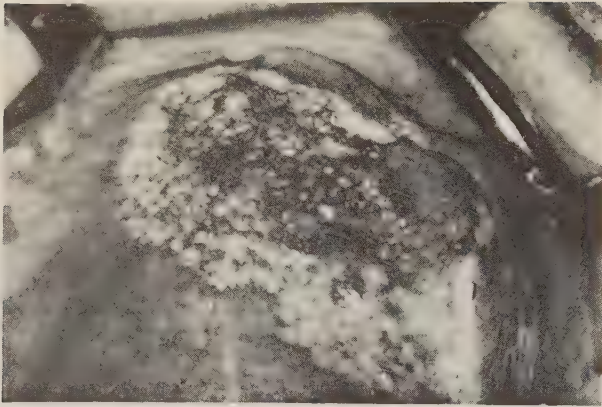
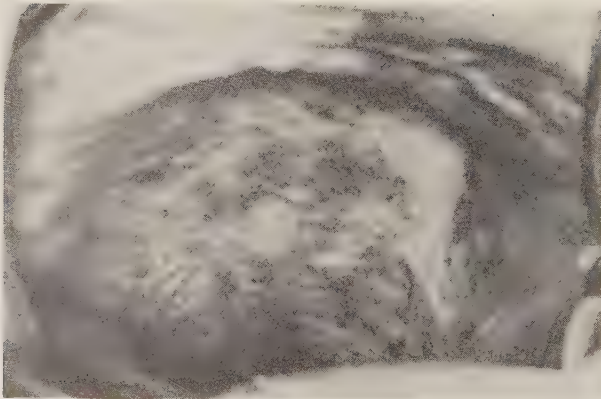


Abb. 8 Zustand nach Kryotherapie.



Fall III.

Pat. H. K., männl., 60 J., amb.

Diagnose: Leukoplakie der Wange.

Der Patient, der sich als starken Raucher bezeichnet (seit 30 Jahren 20 Zig./die), bemerkte seit etwa 9 Monaten weißliche Beläge im Bereich der Wangenschleimhaut. Zum Zeitpunkt der Befundaufnahme bestanden an der Wangenschleimhaut beiderseits in Höhe der Okklusionsebene streifenförmige leukoplakische Veränderungen, die auf der linken Seite mit einer beginnenden Höckerbildung einhergingen.

Histologie: Leukoplakie.

Das leukoplakisch veränderte Epithel wurde in Oberflächenanästhesie mit Xylocain-Spray durch mehrere, sich überlappende Kryomarken zerstört. Die Kryotherapie wurde für jeweils 20 sec. bei -160°C durchgeführt.

Nachuntersuchung: 2 Jahre und 3 Monate nach der Behandlung befindet sich die Schleimhaut im Bereich der damals eingeeisten Bezirke in reizlosem Zustand. Ein Rezidiv in Form von neuen, doppellinsengroßen Leukoplakien hat sich am Unterrand der Vereisungsstelle der linken Wange und am Rand der ehemaligen Kryomark der rechten Wange in Höhe der Okklusionsebene ausgebildet. Der Patient hat das Rauchen nur wenig reduziert.

Fall IV. Pat. W. B., männl., 59 J., KB Nr. 271 72

Diagnose: Leukoplakie der Lippe.

Eine seit 6 Wochen bestehende Veränderung der Lippen-schleimhaut hatte sich zu einer ca. pfennunggroßen, gut abgegrenzten erhabenen Leukoplakie im extraoralen Bereich der linken Unterlippe entwickelt. Weitere Leukoplakieherde waren im linken Mundwinkel lokalisiert. Der Patient ist seit Jahren starker Pfeifen- und Zigarrenraucher.

Histologie: Leukoplakie.

Die Leukoplakie im Bereich der Unterlippe wurde nach spontanem Zwischenauftauen in zwei Phasen für jeweils 15 sec. bei -160°C kryochirurgisch angegangen. Im Bereich des linken Mundwinkels wurde die flächenhafte Leukoplakie mit der Kugelsonde ebenfalls für jeweils 15 sec. bei -160°C eingefroren. Die Behandlung wurde in Oberflächenanästhesie mit Xylocain-Spray vorgenommen.

Nachuntersuchung: Die Leukoplakie konnte kryochirurgisch zerstört und zur Ausheilung gebracht werden. Der Zustand der Schleimhaut im Bereich der Kryostellen kann nach einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren und 5 Monaten als gut bezeichnet werden. Das Epithel ist unauffällig und bietet keinen Anhalt für ein Rezidiv.

Fall V.

Pat. H. W., männl., 70 J., KB Nr. 312 72

Diagnose: Morbus Bowen.

Seit 9 Monaten bestehende Schmerzen im Bereich des Mundbodens veranlaßten den Patienten seinen Hauszahnarzt aufzusuchen. Nach Eingliedern einer neuen Prothese ließen die Schmerzen jedoch nicht nach, und es erfolgte eine Überweisung in die Klinik. Die Schleimhaut des Mundbodens war im Bereich von 46 bis 34 leukoplakisch und stark hyperkeratotisch verändert. Die Leukoplakie war recht gleichmäßig ausgebildet, mit Ausnahme eines pfenniggroßen Bezirkes über der Plica sublingualis rechts, welcher mehr exophytisch und deutlich ulzeriert war.

Histologie: Morbus Bowen.

In Oberflächenanästhesie mit Xylocain-Spray wurde der gesamte Bezirk flächenhaft für 30 sec. bei -160°C eingefroren. Dabei wurden manche Herde überlappend vereist. Im Bereich der Ausführungsgänge der Gl. submandibularis, deren Papillen in den Kälteherd mit einbezogen wurden, ist es postoperativ zu keiner Stauung des Speichelflusses gekommen.

Ein nach drei Monaten aufgetretenes kleines Rezidiv am rechten Rand der Kryonarbe wurde ambulant kryochirurgisch angegangen.

Nachuntersuchung: 2 Jahre und 4 Monate nach der Behandlung bietet die reizlose Schleimhaut keinen Anhalt für ein Rezidiv. Es ist keine Einengung des Mundbodens festzustellen. Die Zunge ist in ihrer Beweglichkeit nicht eingeschränkt.

Fall VI.

Pat. L. N., weibl., 50 J., amb.

Diagnose: Leukoplakie der Wange.

Bei der Patientin hatte sich beiderseits an der Wangenschleimhaut in Höhe der Okklusionsebene in einer Ausdehnung von 1 x 3 cm eine reizlose Leukoplakie ausgebildet. Die Patientin bezeichnete sich als mäßige Raucherin (6 Zig./die) seit 30 Jahren.

Histologie: Hyperkeratotische Leukoplakie.

Im Abstand von 3 Monaten wurde zuerst die linke Wange und darauf die rechte Wange kryochirurgisch behandelt. In Oberflächenanästhesie mit Xylocain-Spray wurden die betreffenden Bezirke in drei hintereinander liegenden Positionen jeweils 15 sec. bei -160°C eingeeist.

Nachuntersuchung: Nach einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren zeigt sich im Bereich der ehemaligen Kryoverde ein unauffälliges Schleimhautepithel. Distal am Unterrand der Kryonarbe der linken Wange hat sich eine neue, etwa pfenniggroße Leukoplakie ausgebildet, welche als Rezidiv zu bewerten ist. Seit der Behandlung hat die Patientin das Rauchen eingestellt.

Fall VII. Pat. M. R., weibl., 48 J., KB Nr. 103 72, 314 72

Diagnose: Spinaliomatös entartete Leukoplakie.

Die Patientin berichtete, daß sie sich häufiger auf die Wangenschleimhaut gebissen habe und seit etwa 2 Jahren Entzündungen der Wangenschleimhaut in diesem Bereich bemerkte. Es habe sich ab und zu ein weißlicher Belag gebildet, der sich dann jedoch wieder ablöste. Im Bereich beider Wangen erstreckte sich parallel zur Okklusionsebene ein etwa 1 cm breiter und 6-7 cm langer leukoplakisch veränderter Schleimhautbezirk. Die Leukoplakie überragte nur teilweise das Schleimhautniveau und zeigte einen deutlich entzündlichen Charakter mit teils erosiven Veränderungen. Beiderseits distal der letzten Molaren griff die Leukoplakie auf den Alveolarfortsatz über.

Histologie: Leukoplakie, ohne Hinweis auf Malignität.

Nach Sicherung der Diagnose durch den histologischen Befund wurden in Oberflächenanästhesie mit Xylocain-Spray zunächst im Bereich der linken Wange die leukoplakischen Herde mit einer flachen, 2 cm breiten Kryosonde nacheinander für 30 sec. bei -160°C eingefroren. Es entstand dabei jeweils ein der Kryosonde entsprechender nur knapp $1/2$ mm tiefer Eisbezirk. Insgesamt wurden 4 überlappende Eisherde hintereinander gesetzt. 2 $1/2$ Monate später wurde die stark erosive

Leukoplakie der rechten Wange, die nun vom Mundwinkel fast bis zum vorderen Gaumenbogen reichte, schrittweise jeweils 15 sec. eingefroren. Dabei wurde eine Temperatur von -160°C gewählt.

Nachuntersuchung: Der Behandlung folgte ein komplikationsloser, postoperativer Heilungsverlauf, an dessen Ende ein in einer zarten Narbe ausgeheiltes, unauffälliges Schleimhautepithel ohne Rezidiv zu sehen war. Dieser Zustand hat sich während einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren und 3 Monaten nicht verändert.

Fall VIII. Pat. E. M., weibl., 85 J., amb.

Diagnose: Stark hyperkeratotische Leukoplakie.

Seit einigen Monaten bemerkte die Patientin eine Schleimhautveränderung der rechten Wange. Eine ausgedehnte, stark erhabene und gefältete Leukoplakie erstreckte sich im Molarenbereich vom Alveolarfortsatz des Oberkiefers bis in die Umschlagfalte des Unterkiefers. Eine warzenförmige Hyperkeratose mit multiplen, kurzen Hornfäden kennzeichnete das Zentrum der Leukoplakie. Die gesamte Veränderung nahm etwa die Hälfte der Wangenschleimhaut in ihrem distalen Anteil ein.

Histologie: Leukoplakie.

Der gesamte Bezirk wurde in Oberflächenanästhesie mit Xylocain-Spray 45 sec. bei -160°C eingefroren. Wegen der starken Hyperkeratose wurde eine Gefrierzeit von 45 sec. gewählt. Durch die längere Gefrierdauer entwickelte sich eine das gesamte, stark hyperkeratotische Epithel erfassende Nekrose. Während der Heilungsphase bestand eine vorübergehende mittelgradige Einschränkung der Mundöffnung.

Nachuntersuchung: Durch die Kältetherapie wurde bis auf einen Bezirk in der oberen Umschlagfalte die Leukoplakie entfernt. Eine Nachbehandlung unterblieb

wegen des reduzierten Allgemeinzustandes der Patientin. Bei der Nachuntersuchung 16 Monate nach der Kryotherapie war dieser Leukoplakieherd unverändert. Eine Einschränkung der Mundöffnung fanden wir nicht.

Fall IX. Pat. I. E., weibl., 47 J., amb.

Diagnose: Leukoplakie der Wangenschleimhaut.

Die Patientin berichtete von einer Schleimhautveränderung an der linken Wange, die vor ca. 6 Jahren zum ersten Mal von ihr bemerkt wurde. Seit 20 Jahren raucht sie pro Tag etwa 20 Zigaretten. In Höhe der Interkalarlinie der linken Wange war ein ca. groschengroßer Bezirk der Schleimhaut leukoplakisch verändert. Die Schleimhaut war in diesem Bereich stark hyperkeratotisch, wies eine leichte Felderung auf und ragte über das Schleimhautniveau hinaus.

Histologie: Leukoplakie.

In Lokalanästhesie wurde die Schleimhaut in dem betreffenden Bezirk für 25 sec. bei -196°C kurzfristig vereist.

Nachuntersuchung: Am Vorderrand des reizlos abgeheilten Kälteherdes hat sich zwei Jahre nach der Behandlung ein Rezidiv ausgebildet. Die gefelderte Leukoplakie ist etwa pfenniggroß.

Fall X. Pat. J. H., weibl., 66 J., amb.

Diagnose: Leukoplakie.

Im Bereich des Trig. retromolare rechts war die Schleimhaut stark leukoplakisch verändert.

Histologie: Unspezifische, chronische subepitheliale Entzündung mit einer Leukoplakie des Epith.

Der gesamte Bereich wurde in Oberflächenanästhesie mit Xylocain-Spray zweimal für je 30 sec. bei -160°C eingeeist.

Nachuntersuchung: Das nach Abstoßung der Nekrose in einer zarten Narbe ausgeheilte Schleimhautepithel zeigt 1 Jahr und 8 Monate nach der durchgeführten Kryotherapie keinerlei auffällige Veränderungen.

Fall XI.

Pat. V. F., weibl., 67 J., KB Nr. 939 72

Diagnose: Leukoplakie mit maligner Entartung.

Vier Monate nach dem Einsetzen einer Vollprothese bildete sich bei der Patientin eine schmerzhafte, weißlich belegte Stelle am rechten seitlichen Zungenrand. Der damals behandelnde Zahnarzt führte eine Operation durch, die jedoch keinen Therapieerfolg brachte. Zum Zeitpunkt der Befundaufnahme war die Schleimhaut an der Umschlagfalte des seitlichen rechten Zungenrandes in einem Bezirk von 4 cm Länge weißlich belegt. Die Schleimhaut in diesem Bereich war wenig verhärtet und blutete leicht.

Histologie: Karzinom auf dem Boden einer Leukoplakie.

Der leukoplakische Herd über dem rechten Mundboden wurde in Oberflächenanästhesie mit Xylocain-Spray jeweils für 3 Minuten bei -160°C vereist. Dabei wurde jeder Bezirk mindestens zweimal eingeeist, wobei darauf geachtet wurde, daß sich überlappende Kälteherde bildeten.

Nachuntersuchung: 1 Jahr und 8 Monate nach dem kryochirurgischen Eingriff zeigt sich ein unauffälliges Schleimhautepithel. Im Zentrum der Narbe hat sich eine linsengroße Hyperkeratose ausgebildet, die jedoch keinen Anhalt für ein Rezidiv bietet.

Fall XII. . . Pat. J. H., männl., 65 J., KB Nr. 323 73

Diagnose: Leukoplakie mit einem zentralen kirsch-
kerngroßen Leukoplakiekarzinom.

Der Patient berichtete von einer seit ca. 12 Jahren bestehenden Leukoplakie zuerst im Wangenbereich, und danach auch an der linken Zungenunterseite. Am Tag der Befundaufnahme bestand am linken Zungenrand eine etwa 2 markstückgroße, ovale leukoplakische Schleimhautveränderungen, in deren Zentrum ein karzinomverdächtiger, mäßig indurierter Bezirk erkennbar war, der keine Druckempfindlichkeit zeigte. Die Zunge selbst war in ihrem übrigen Anteil auffällig weiß belegt, in ihrer Beweglichkeit jedoch nicht eingeschränkt. Eine weitere, etwa 2 cm lange und 0,5 cm breite leukoplakische Zone befand sich in der Interkalarlinie im Bereich der linken Wange.

Histologie: Intraepithelial bleibendes, beginnendes Spinaliom auf Leukoplakie.

Der leukoplakisch veränderte Bereich der linken Zungenseite wurde mit einer 15 mm Kältesonde für jeweils 30 sec. bei -160°C eingefroren. In dem karzinomverdächtigen Bezirk wurde die Kryosonde 2 Minuten aufgesetzt. Die Leukoplakie der linken Wange wurde für jeweils 20 sec. eingeeist. Die Kryozyklen wurden in Oberflächenanästhesie mit Xylocain-Spray durchgeführt.

Nachuntersuchung: Nach 1 Jahr und 5 Monaten hat sich eine zarte Kryonarbe an der linken Zungenseite ausgebildet, die keine Anzeichen eines Rezidivs erkennen läßt. An der linken Wange entstand neben der unauffälligen Schleimhaut im Bereich der Kryonarbe ein neuer leukoplakischer Herd, der als Rezidiv zu bewerten ist.

Fall XIII. Pat. J.-P. R., männl., 26 J., amb.

Diagnose: Leukoplakie der Wangenschleimhaut.

An der Wangenschleimhaut beiderseits in Höhe der Interkalarlinie befand sich eine verruköse Leukoplakie in einer Ausdehnung von 1 x 2,5 cm, die jedoch keine wesentlichen Entzündungserscheinungen zeigte.

Histologie: Leukoplakie.

In Oberflächenanästhesie mit Xylocain-Spray wurde die Wangenschleimhaut in den leukoplakisch veränderten Bereichen oberflächlich vereist. Dabei wurde bei -160°C eine Gefrierdauer von 15 sec. gewählt.

Da der Patient kurz nach der Behandlung seinen Wohnsitz wechselte, konnte keine Nachuntersuchung durchgeführt werden.

Fall XIV.

Pat. A. B., männl., 66 J., KB Nr. 713 73

Diagnose: Leukoplakie der Wangenschleimhaut.

Ein etwa bleistiftbreiter leukoplakischer Bezirk erstreckte sich ausgehend vom rechten Mundwinkel in Höhe der Okklusionsebene bis zum 2. Molaren. Die Veränderung zeigte keine Ulzerationen.

Histologie: Leukoplakie, ohne Hinweis auf Malignität.

Der gesamte Bezirk, einschließlich des rechten Mundwinkels wurde in Oberflächenanästhesie mit Xylocain-Spry für jeweils 15 sec. bei -160°C eingefroren, wobei ein jeweils 1-1,5 cm über den Son-
denrand hinausgehender Eisball entstand.

Nachuntersuchung: 1 Jahr nach dem kryochirurgischen Eingriff befindet sich die Schleimhaut in reizlosem Zustand. Eine zwischenzeitlich entstandene linsengroße Leukoplakie am Hinterrand der Kryonarbe ist nicht mehr nachweisbar.

Fall XV.

Pat. W. K., männl., 29 J., amb.

Diagnose: Leukoplakie mit Übergang in einen Morbus
Bowen.

Die Schleimhaut im Bereich der rechten Zungenhälfte war ausgeprägt leukoplakisch verändert. Die seit 6 Monaten bestehende Leukoplakie ließ klinisch den Verdacht auf einen Morbus Bowen entstehen.

Histologie: Leukoplakie mit Übergang in einen Morbus
Bowen.

Unter Lokalanästhesie wurden die einzelnen Bezirke für jeweils 30 sec. bei -160°C eingefroren.

Nachuntersuchungen: Nach einem Beobachtungszeitraum von 7 Monaten hat sich im Randbezirk der reizlos abgeheilten Kryostelle ein Rezidiv in Form einer erbsengroßen Leukoplakie ausgebildet.

Fall XVI.

Pat. R. K., männl. 64 J., amb.

Diagnose: Leukoplakie der Wange.

Bei regelmäßigen Kontrollen nach einer Unterkiefer-teilresektion mit Neckdissektion wegen einem ver-hornenden Plattenepithelkarzinom wurde bei dem Pa-tienten eine leukoplakische Veränderung der linken Wange festgestellt. Der Patient ist seit Jahren starker Raucher (30 Zig./die). Am Tag der Behand-lung bestand eine ausgedehnte, teils erosive Leuko-plakie im Bereich der linken Wange.

Histologie: Leukoplakie erosiv.

Der gesamte Bereich wurde für 30 sec. bei -160°C in Oberflächenanästhesie mit Xylocain-Spray einge-froren.

Nachuntersuchung: Nach einer Beobachtungszeit von 3 1/2 Monaten hat sich am Vorderrand der reizlos abgeheilten Kryostelle ein leukoplakisch veränderter, ulzerierter Bezirk ausgebildet. Dieses Rezidiv macht eine nochmalige Vereisung erforderlich.

Fall XVII. Pat. H. O., männl., 48 J., KB Nr. 352 74

Diagnose: Erosiv veränderte Leukoplakie der Zunge.

Zwei weißlich veränderte Bezirke der Zunge veranlaßten den Patienten seinen Hauszahnarzt aufzusuchen. Die von ihm verordneten Tabletten brachten keine Besserung des Zustandes. Vier Monate später nahm der Hausarzt des Patienten eine Pinselung der veränderten Schleimhautbezirke vor, die ebenfalls keinen Therapieerfolg brachte. Zum Zeitpunkt der Überweisung in die Klinik bestanden im Bereich des linken vorderen Zungenrandes zwei markstückgroße, leukoplakische, deutlich erosiv veränderte Bezirke der Zungenschleimhaut.

Histologie: Leukoplakie.

Nach einer Probeexzision wurde der leukoplakische Herd in Oberflächenanästhesie mit Xylocain-Spray für jeweils 30 sec. bei -160°C eingefroren.

Nachuntersuchung: 3 1/2 Monate nach der durchgeführten Behandlung befindet sich die Schleimhaut im Bereich der Kryoläsion in völlig reizlosem Zustand.

Fall XVIII. Pat. J. Sch., männl., 65 J., amb.

Diagnose: Erosive Leukoplakie.

Im Bereich beider Mundwinkel zeigte die Schleimhaut in einem ca. pfenniggroßen Areal pathologische Veränderungen. Der leukoplakische Bezirk mit teilweise zerklüfteter Oberfläche überragte das Schleimhautniveau. Der Patient war seit 30 Jahren gewohnheitsmäßiger Pfeifenraucher.

Histologie: Leukoplakie erosiv.

Während im rechten Mundwinkel die Leukoplakie exziiert wurde, konnte das pathologisch veränderte Areal des linken Mundwinkels in Oberflächenanästhesie mit Xylocain-Spray kryochirurgisch zerstört werden.

Bei einer Temperatur von -160°C wurde eine Gefrierdauer von 20 sec. gewählt.

Nachuntersuchung: Die kryochirurgisch gesetzte Wunde konnte reizlos zur Abheilung gebracht werden. Bei den regelmäßig erfolgten Nachkontrollen sind neue leukoplakische Herde zu sehen, die beiderseits retroangulär in der Umgebung der Narbe lokalisiert sind.

Fall XIX. Pat. M. B., männl., 30 J., amb.

Diagnose: Entzündlich veränderte Leukoplakie der Wangenschleimhaut.

Der Patient, der seit 10-15 Jahren 40 Zigaretten pro Tag raucht, bemerkte vor etwa 6 Jahren zum ersten Mal weißliche Veränderungen der Wangenschleimhaut. Im Bereich der Interkalarlinie bestanden rezidivierend entzündliche Leukoplakien, die retroangulär erosive Veränderungen zeigten.

Histologie: Leukoplakie.

In Lokalanästhesie wurde nach Entnahme einer PE der gesamte Bezirk für 20 sec. bei -160°C eingefroren.

Da die Behandlung erst vor kurzem durchgeführt wurde, ist noch keine Nachuntersuchung erfolgt.

Beurteilung der Ergebnisse.

In einem Zeitraum von 2 1/2 Jahren wurden 18 Patienten mit einer Leukoplakie der Mundschleimhaut, sowie 1 Patient mit einem Morbus Bowen kryochirurgisch behandelt. Die Diagnose war in allen Fällen durch histologische Befunde gesichert. Der Altersdurchschnitt lag bei dem vorgegebenen Patientengut bei 58 Jahren. Dies entspricht den bisher gemachten Angaben in der Literatur, wonach der Hauptanteil der Erkrankungsfälle auf die Altersklassen über 50 Jahren entfällt. Auch ein aufgrund früherer Beobachtungen (ESSER und TETSCH, 1973) zu vermutendes Überwiegen von männlichen Individuen unter den Leukoplakiepatienten konnte bei diesem Krankengut bestätigt werden (65% Männer).

Bei Betrachtung der Lokalisation der leukoplakischen Veränderungen fiel eine deutliche Häufung der sich im Wangenbereich befindlichen Leukoplakien auf (siehe auch JOODE, 1971). Ein weiterer bevorzugter Lokalisationsbereich ergab sich am rechten oder linken Zungenrand. Etwa 50% der Patienten waren mäßige bis starke Raucher. Dabei scheint erwähnenswert, daß unter der Patientengruppe mit Leukoplakien im Wangenbereich der Anteil der Raucher fast 70% beträgt. Von den Patienten mit Leukoplakien im Zungenbereich waren 90% Prothesenträger. In zwei Fällen mit leukoplakischen Veränderungen an der Unterlippe und im Bereich beider Mundwinkel konnten die Veränderungen

als direkte mechanische Alteration durch jahrelanges Pfeifen- und Zigarrenrauchen angesehen werden. Eine weitere Leukoplakie im Wangenbereich konnte nach Angaben der Patientin auf mechanische Schädigung der Schleimhaut zurückgeführt werden.

Neben einem "Morbus Bowen" waren zum Zeitpunkt der Behandlung in 2 Fällen bereits histologische Zeichen einer malignen Entartung zu erkennen. In allen anderen Fällen blieben die histologischen Veränderungen intraepithelial.

In Fällen bei denen exogene Faktoren als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden konnten, wurde zunächst versucht, diese weitgehend auszuschalten (Rauchverbot, Prothesenkorrektur). Zum Zeitpunkt der Kryotherapie war die Schleimhaut im Bereich der jeweiligen leukoplakischen Veränderungen stark hyperkeratotisch und in den meisten Fällen stellenweise erosiv verändert und ulceriert. Insgesamt umfaßte das Patientengut Leukoplakien unterschiedlicher Ausdehnung und verschiedener histologischer Differenzierung.

Weitläufige Voruntersuchungen und Vorbehandlungen wie dies bei anderen therapeutischen Maßnahmen notwendig ist (Vit-A-Therapie, Kortikosteroidtherapie) waren in diesen Fällen nicht erforderlich.

Da das Ansetzen des Kryoapplikators bis zum Einfrieren der freien Nervenendigungen für einige Sekunden völlig schmerzfrei ist, genügte in den meisten Fällen eine Oberflächenanästhesie mit Xylocain. Dabei verspürten die Patienten lediglich ein leichtes Ziehen während des Gefriervorganges. Nur bei wenigen Patienten wurde die

Behandlung in Lokalanästhesie durchgeführt.

Bei der Wahl der Gefriertemperatur und der Gefrierdauer konnte auf Ergebnisse entsprechender tierexperimenteller Untersuchungen über die steuerbar nekrotisierende Wirkung der extremen Kälte an der oralen Schleimhaut von Tieren zurückgegriffen werden. HAUSAMEN (1973) hat nachgewiesen, daß eine Vereisungszeit von 20-30 sec. ausreicht, um das gesamte Schleimhautepithel bei Erhaltung subepithelialer Strukturen zu zerstören. Was die Ausdehnung des Kälteherdes angeht, so haben effektiv auf das Gewebe einwirkende Temperaturen, die tiefer als -80°C sind, keinen weiteren Einfluß, jedoch kann eine Ausweitung des Kälteherdes durch Steigerung der Gefrierdauer erreicht werden (HAUSAMEN, 1973). In Anbetracht der Tatsache, daß das Mundschleimhautepithel des Menschen nicht die Dicke des Epithels der behandelten Schleimhaut bei den voraus erwähnten Tierversuchen aufweist, konnte davon ausgegangen werden, daß für die klinische Anwendung der extremen Kälte bei der Behandlung intraepithelialer Veränderungen (z. B. Morbus Bowen, Leukoplakie) eine Einwirkungsdauer des Kältestromes von 30 sec. ausreicht, um das gesamte Epithel bei weitgehender Erhaltung subepithelialer Gewebstrukturen zu zerstören. In fast allen Fällen wurde eine Temperatur von -160°C gewählt. Je nach dem Verhornungsgrad des Epithels lag die Gefrierdauer zwischen 15 und 30 sec. Ließ das klinische Bild eine maligne Entartung vermuten, oder war diese durch histologische Befunde gesichert, so wurden Gefrierzeiten zwischen 1 Minute und 3 Minuten gewählt und der maligne veränderte Bezirk 3 mal unter spontanem Zwischenauftauen vereist.

Es wurden ausschließlich oberflächliche Kältemarken zur isolierten Zerstörung des veränderten Schleimhautepithels gesetzt. Bei größerer Ausdehnung der leukoplakischen Herde wurde darauf geachtet, daß sich die einzelnen Kältemarken überlappen. In zwei Fällen mit multilokulären leukoplakischen Herden wurde die Vereisung in zwei aufeinanderfolgenden Sitzungen durchgeführt.

Die Morphologie der Kälteläsion zeichnete sich makroskopisch in allen Fällen durch ein sehr einheitliches Bild aus, und ihre Ausheilungs- und Verhornungsprozesse unterlagen gleichen Gesetzmäßigkeiten. Ausnahmslos wurde präoperativ jeweils aus einem klinisch verdächtig erscheinenden Bezirk eine PE entnommen.

Während der Gefrierphase entstand ein jeweils 1-2 mm über den Sondenrand hinausgehender Eisball, der sich durch eine scharfe Abgrenzung zum umgebenden Gewebe auszeichnete. Im Anschluß an die Kältetherapie entwickelte sich bei allen Patienten ein mehr oder weniger ausgeprägtes, diffuses, kollaterales Ödem. Bei der Behandlung größerer Schleimhautpartien griff das Ödem auch auf die umgebenden Schleimhautbereiche über. In allen Fällen war die ödematöse Schwellung nach 2 Tagen abgeklungen. Im allgemeinen waren die Patienten durch die postoperative Schwellung nicht behindert. 1-2 Stunden nach der Behandlung erschien die Schleimhaut im Bereich der Kryomarkte blaurot und schon nach 2-3 Tagen zeigte sich eine, vom umgebenden Gewebe scharf abgegrenzte oberflächliche Schleimhautnekrose. Die Abstoßung der Nekrose erfolgte in der Regel nach 1 Woche und die schon während der Nekrose einsetzende Regeneration

des Schleimhautepithels vom Rand der kryochirurgisch gesetzten Wunde auf den Boden des noch erhaltenen subepithelialen Gewebes war nach 4-6 Wochen abgeschlossen. Bei nahezu allen Patienten konnte eine Ausheilung in einer zarten Narbe erzielt werden.

Bei Miteinbeziehung der Papille eines Ausführungsganges einer Speicheldrüse in den Kälteherd konnte keine Sekretstauung festgestellt werden. Die Patienten klagten nur über wenige Unannehmlichkeiten während dem postoperativen Heilungsverlauf. Während der Heilungsphase konnte in einem Fall eine mittelgradige Einschränkung der Mundöffnung beobachtet werden. Die Patienten berichteten über ein leichtes Brennen beim Essen von scharfen Speisen während der Epithelneubildung. Ein Foetor im Stadium der Nekrose wurde allgemein als unangenehm empfunden. Durch geeignete Mundpflege konnte dieser jedoch beeinflußt werden.

In keinem Fall stellte sich eine postoperative Blutung ein, auch nicht nach Abstoßung der Nekrose.

Eine Behinderung der Mundöffnung durch einengende Narbenbildung konnte selbst nach Ausheilung ausgedehnter Kryoherde im Bereich der Wangenschleimhaut und des Mundbodens bei keinem der Patienten beobachtet werden. Eine durch Narbenbildung bedingte Bewegungseinschränkung der Zunge oder eine Einengung des Mundbodens stellte sich nicht ein. Nach chirurgischen Exzisionen größerer Schleimhautbezirke folgt in den meisten Fällen eine beträchtliche narbige Schrumpfung der behandelten Schleimhautbezirke. Bei der kryochirurgischen Zerstörung des pathologisch veränderten Schleimhaut-

epithels konnte diese narbige Schrumpfung durch Erhaltung der subepithelialen Gewebsstrukturen jedoch in allen Fällen verhindert werden.

Der bisherige Beobachtungszeitraum reicht von 2 1/2 Jahren bei 7 Fällen über einen Zeitraum von 1-2 Jahren bei 6 Fällen bis unter 1 Jahr bei 5 Fällen. Ein Patient war nach der Behandlung nicht mehr erreichbar.

Bei einer Patientin mit einer stark hyperkeratotischen Leukoplakie im distalen Wangenbereich trat nach 18 Monaten die Leukoplakie im selben Bereich erneut auf, obwohl sie zunächst kryochirurgisch zur Ausheilung gebracht werden konnte. In 11 weiteren Fällen konnte ein sehr gutes, und bis heute rezidivfreies Ergebnis erzielt werden. Bei den bisher erfolgten Nachuntersuchungen sind bei 6 Patienten Rezidive aufgetreten, die in Form von doppelinsengroßen bis pfenniggroßen Leukoplakien jeweils im Randbezirk der ehemaligen Kryomarkte unter Aussparung der Kryonarbe entstanden sind.

Wie alle bisher durchgeführten Behandlungsmethoden ermöglicht auch die Kryotherapie keine ursächliche Behandlung der Leukoplakie. Sie entspricht einer chirurgischen Exzision und es ist bei Fortbestand der Dispositionen und eventueller exogener Reize trotz bisher guter Ergebnisse, die bis heute einen Beobachtungszeitraum von 2 1/2 Jahren umfassen, anzunehmen, daß die Kryotherapie mit der gleichen Rezidivquote behaftet sein wird, wie die der chirurgischen Behandlung.

Die Vereisungsdauer von 30 sec. ist nach den bisherigen Beobachtungen nur in einem Fall nicht ausreichend gewesen, um die veränderten Zellen bis in die Tiefe zu zerstören. Im Hinblick auf seine, sich nun über 4 1/2 Jahre erstreckenden Beobachtungen kryochirurgisch behandelter Leukoplakien scheint es SAKO et al. (1971) notwendig, in bestimmten Fällen eine längere Vereisungsdauer zu wählen. Dabei werden zwar Gewebsstrukturen bis ins Gesunde hinein zerstört, jedoch ist eine größere Sicherheit der Gewebsdestruktion bis in eine adäquate Tiefe im gesamten veränderten Areal gegeben.

Durch speziell für den Mundhöhlenbereich konstruierte Kryosonden mit unterschiedlicher Form und Größe der Kälteflächen war es möglich, alle leukoplakischen Herde mit den verschiedensten Lokalisationen der Vereisung zugänglich zu machen. Eine mögliche Vereisung der Wangen und der Lippe während des Gefriervorganges konnte durch Vakuumisolierung mit einer zusätzlichen Kunststoffhülse des Sondenmantels ausgeschlossen werden.

Da es mit offenen Kryosonden nicht möglich ist, einen gezielten Kälteherd mit deutlicher Abgrenzung zum umgebenden gesunden Schleimhautepithel zu erzeugen, ist bei der Behandlung der Leukoplakie der Mundschleimhaut die geschlossene Kryosonde der offenen Sonde vorzuziehen.

Die Kryotherapie ist sowohl bei kleinen, flächenhaften leukoplakischen Veränderungen, wie auch bei ausgedehnten multiloku-

lären Herden indiziert. Eingeschränkt und kontraindiziert ist die kryochirurgische Behandlung nur bei diffusen, die gesamte Mundschleimhaut erfassenden Leukoplakien. Sicherlich bedarf die Kryotherapie noch weiterer Beobachtungen und Erfahrungen, um als Routinebehandlung bei Leukoplakien der Mundschleimhaut zur Anwendung zu kommen. Sie kann nach den vorliegenden Ergebnissen jedoch als eine Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten in diesem Bereich gesehen werden.

Mit SAKO (1969) können folgende Vorteile der Kryotherapie gegenüber anderen therapeutischen Maßnahmen gesehen werden:

1. Die Behandlung ist von kurzer Dauer, einfach und ambulant durchführbar.
2. Sie kann unter Oberflächen- und Infiltrationsanästhesie weitgehend schmerzlos durchgeführt werden.
3. Auch bei Risikopatienten ist sie gefahrlos durchführbar.
4. Eine Voruntersuchung wie z. B. bei der Vit-A-Therapie ist nicht notwendig.
5. Die Leistungsfähigkeit des Patienten wird nicht durch postoperative Beschwerden eingeschränkt.
6. Blutungen treten in keiner Phase auf.
7. Auch größere Schleimhautbezirke können in einer oder in mehreren Sitzungen ohne Funktionsbeeinträchtigung des Patienten behandelt werden.
8. Der Behandlung folgt ein bemerkenswert narbenfreies Gefühl.

Aufgrund seiner Erfahrungen mit einem größeren Patientengut sieht SAKO (1972) einen Nachteil in der Tatsache, daß das histologische Präparat, das einem bestimmten Bezirk der Veränderung entnommen wird, mangelnde Aussagekraft besitzt, was die Einschätzung der Schleimhautveränderungen als Gesamtes angeht.

18 Patienten mit einer ausgeprägten Leukoplakie der Mundschleimhaut, sowie ein Patient mit einem Morbus Bowen wurden kryochirurgisch behandelt. Die Behandlung, die in fast allen Fällen ambulant durchgeführt wurde, erfolgte ohne Vorbehandlung, verlief ohne Ausnahme komplikationslos, und brachte für die Patienten nur während der Heilungsphase geringe Unannehmlichkeiten wie Schleimhautbrennen und einen leichten Foetor im Stadium der Nekrose mit sich. In 60% der behandelten Fälle konnte das pathologisch veränderte Schleimhautepithel in einer, den Leukoplakien genau angepaßten Ausdehnung kryochirurgisch zerstört, und in einer zarten Narbe zur Ausheilung gebracht werden. Die Nachuntersuchungen, die einen Zeitraum von 2 1/2 Jahren umfassen, ergaben eine Rezidivquote von 32%, wobei aufgefallen ist, daß die neuen leukoplakischen Herde stets in den Randbezirken der ehemaligen Kryostellen lokalisiert sind. Durch Beschränkung der Kälte destruktion auf das Epithel, und durch die vollständige Regeneration des Epithelverbandes auf dem erhaltenen submukösen Gewebe von der gesunden Umgebung her, wurde eine narbige Schrumpfung der behandelten Schleimhautbezirke, und damit eine Funktionsbeeinträchtigung vermieden. Obwohl gute Ergebnisse erzielt werden konnten, muß man aufgrund der vorliegenden Untersuchung feststellen, daß bei längerem Fortbestand der Dispositionen auch die Kryotherapie mit einer relativ hohen Rezidivquote behaftet sein wird, und somit noch keine befriedigende Alternative zur chirurgischen Exzision und anderen Behandlungsmethoden darstellt.

1. ALLINGTON, H. V.:
Liquid Nitrogen in the Treatment of Skin Diseases.
California Med. 72, 153 (1950)
2. ARNOTT, J. B.:
On treatment of cancer by the Ragulated Application of an Anaesthetic Temperature.
J. Churchill, London (1851)
3. ASAHINA, E., Y. HISADA und M. EMURA:
Survival of mammalian tumor cells frozen and thawed very rapidly.
Low. Temp. Sci., Ser. B. (Sapporo) 25, 81-96 (1967)
4. ASAHINA, E.:
Freezing and frost resistance in insects.
In Cryobiology (H. T. Meryman, Ed.), Academic Press, London, p. 451, (1966)
5. BANOCZY, J.:
Die Therapie der Leukoplakie.
Dtsch. Stomat. 15, 736 (1965)
6. BARONCELLI, G. und L. QUESTA:
II problema terapeutico delle leukoplasie del cavo orale.
Riv. ital. Stomat. 10, 1290-1296 (1969)
7. BARRON, R. F.:
Heat transfer problems in cryosurgery.
J. Cryosurgery 1, 316 (1968)

8. BICKENBACH, W.:
Begrüßungs- und Eröffnungsrede.
in: Berichte 1. Tagung Deutsch. Gesellschaft
angewandte Zytologie.
Verlag Mueller, München (1964)
9. BIETTI, G.:
Tretment of Retinal detachments with Solid
Carbon Dioxide.
Boll. d'Ocul., 94, 349 (1935)
10. BILLINGHAM, R. E.:
The preservation of tissues.
In Biological applications of freezing and
drying (R. J. C. Harris, Ed.)
Academic Press, New York, p. 253 (1954)
11. BOUCHE, J. und Ch. FRECHE:
La cryotherapie dans l'amygdalite chronique.
J. franc. otorhinolaryng. 17, 743 (1968)
12. CAHAN, W. G.:
Cryosurgery of malignant and benign. tumors.
Fedn. Proc. Fedn. Am. Socs. Exp. Biol. 24
Suppl. 15, 241 (1965)
13. COOPER, J. S.:
Cryogenic surgery: A new method of destruction
or extirpation of benign or malignant tissues.
New England. J. Med. 268, 743 (1963)
14. COOPER, J. S.:
Cryogenic Surgery of Basal Ganglia.
J. Am. Med. Assn., 181, 600-604 (1962)

15. COOPER, J. S. and A. S. LEE:
Cryostatic Congelation: A System for Producing
a Limited Controlled Region of Cooling or
Freezing of Biological Tissues.
J. Nerv. and Mental Disorders, 133, 259 (1961)
16. CRAWFORD, B. S. und J. J. HODSON:
Leukoplakia of the mouth.
Brit. J. Surg. 53, 321-329 (1966)
17. ESSNER, E. und P. TETSCH:
Klinik und Therapie der intraoralen Leukoplakie.
Dtsch. zahnärztl. Z. 60, 378-391 (1973)
18. FARRANT, J.:
Cryobiology: The basis for cryosurgery.
In: Cryogenics in Surgery.
Hrsg. v. von LEDEN und W. G. Cahan.
Huber, Bern, Stuttgart, Vienna S. 15-41 (1971)
19. FARRANT, J.:
Cryosurgery: 1. Cryobiological Principles.
Cryogenics 12, 3-6 (1972)
20. FARRANT, J. and A. E. WOOLGAR:
Possible relationship between the physical
properties of solutions and cell damage during
freezing. In the frozen cell G. E. W. Wolsten-
holme and M. O'Connor, Eds., Ciba Foundation
Symposium, Churchill, London, p. 97 (1970)
21. FASSKE, E., W. HAHN, K. MORGENROTH und
H. THEMANN:
Die Leukoplakie der menschlichen Mundschleimhaut.
Mitt. - Dienst Ges. Bek. Krebskrkh. Nordrhein-
Westfalen 2, H. 7 (1958)

22. FASSKE, E., W. HAHN, K. MORGENROTH und
H. THEMANN:
Histologische und histochemische Untersuchungen
der menschlichen Mundschleimhaut bei Diabetes
mellitus.
Dtsch. zahnärztl. Z. 13, 526-567 (1958)
23. FASSKE, E., W. HAHN, K. MORGENROTH und
H. THEMANN:
Die Leukoplakie der menschlichen Mundschleimhaut.
Mitt. - Dienst Ges. Bek. Krebskrkh. Nordrhein-
Westfalen 2 (1958)
24. FASSKE, E. und K. MORGENROTH:
Pathologische Histologie der Mundhöhle.
s. Hirzel Verlag, Leipzig (1964), S. 49
25. FISHBEIN, W. N. und J. L. GRIFFIN:
Correlated ultrastructural and enzymatic assay
of freezing thaw to mitochondrial isolates.
J. Cell. Biol. 39, 449-453 (1968)
26. FISHER, a. A. und M. D. WOODSIDE:
The topical use of hydrocortisone ointment for
certain oral conditions.
New York State J. Med. 55, 494 (1953)
27. FRASER, J. und W. GILL:
Cryosurgery.
J. roy. Coll. Surg. Eding. 12, 207-216 (1967)
28. GAGE, A. A. and F. EMMINGS:
Treatment of human tumors by freezing.
Cryobiology 2, 24 (1965)

29. GAGE, A. A. und F. G. EMMINGS:
Bone freezing in cryo-therapy.
J. St. Barabas Med. Center 4, 314 (1967)
30. GERLACH, J., K. HANSEN, D. SEGMILLER und
H. SPULER:
+ Grundlagen der operativen Anwendung tiefer
Temperaturen in der klinischen Medizin.
III. Mitteilung:
Der Einfluß von Durchblutungsänderungen auf
den Kälteeffekt im Tierexperiment.
Z. ges. exp. Med. 144, 46-53 (1967)
31. GYE, W. E., A. M. BEGG, I. MANN and J. CRAIGIE:
The survival of activity of mouse carcinoma
tissue after freezing and drying.
Brit. J. Cancer 3, 259 (1949)
32. HAHN, W., K. MORGENROTH und H. THEMANN:
Internat. Dent. J. 11, 343 (1961)
33. HAMLIN, H.:
Aid of LN₂-cryospray in extirpation of brain
tumors.
34. HAUSAMEN, J. E. und J. REUTHER:
Ergebnisse vergleichender tierexperimenteller
Untersuchungen über die kontrollierte kryo-
chirurgische Behandlung der oralen Schleimhaut.
35. HAUSAMEN, J. E.:
Kryochirurgische Therapie der oralen Leuko-
plakie.
D. z. Z., 28, S. 1032-36 (1973)
- + 30.a GREITHER, A.:
Leukoplakien der Lippen und der
Mundschleimhaut.
Dtsch. zahnärztl. Z. 25, 961-964 (1970)

36. KLOTZ, J. M.:
Protein hydratation and behavior.
Science 128, 815-822 (1958)
37. KOCH, H. und D. SCHETTLER:
Klinische Erfahrung mit Vit. A Säure-Derivaten
bei der Behandlung von Leukoplakien der Mund-
schleimhaut.
Dtsch. zahnärztl. Z. 28, 623 (1973)
38. LEIBO, S. P., J. FARRANT, P. MAZUR, M. G. HANNA
and L. H. SMITH:
Effects of freezing on marrow stem cell
suspensions: interactions of cooling and warming
rates in the presence of PVP, sucrose or
glycerol.
Cryobiology 6, 315 (1970)
39. LOVELOCK, J. E.:
The haemolysis of human red blood cells by
freezing and thawing.
Biochem. Biophys. Acta 10, 414 (1953)
40. LOVELOCK, J. E.:
The denaturation of lipid-protein complexes
as a cause of damage by freezing.
Proc. R. Soc. B 147, 427 (1957)
41. LOVELOCK, J. E.:
The protective action of neutral solutes
against haemolysis by freezing and thawing.
Biochem. J. 56, 625 (1954)
42. LUYET, B. J. and P. M. GEHENIO:
Life and death at low temperatures.
Biodynamica, Normandy, Missouri (1940)

43. LUYET, B.:
On the possible biological significance of some physical changes encountered in the cooling and rewarming of aqueous solutions.
In cellular injury and resistance in freezing organisms.
The Institute of Low Temperature Science, Hokkaido University, p. 1 (1967)
44. LYMBEROPOULOS, S.:
Die Kryochirurgie der Niere.
I. Das Kryoskalpell zur Durchführung kryochirurgischer Parenchymeingriffe.
Urologe 7, 224 (1968)
45. MATHIS, H.:
Erkrankungen der Mundschleimhaut.
Zahnärztl. Fortbildung, H. 6 (1951)
46. MAZUR, P.:
Theoretical and experimental effects of cooling and warming velocity on the survival of frozen and thawed cells.
Cryobiology 2, 181-192 (1966)
47. MAZUR, P. und J. J. SCHMIDT:
Interaction of cooling velocity, temperature and warming velocity on the survival of frozen and thawed yeast.
Cryobiology 5, 1-17 (1968)
48. MAZUR, P.:
Physical factor implicated in the death of microorganisms at subzero temperatures.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 85, 610-629 (1960)

49. MC KEE, G. M. und A. C. CIPOLLARO:
Amer. J. Cancer (1937)
50. MERYMAN, H. T.:
Cryobiology.
Academic Press, London (1966)
51. MERYMAN, H. T.:
Mechanics of freezing in living cells and
tissues.
Science 124, 515-521 (1956)
52. MERYMAN, H. T.:
Preservation of blood by freezing: A review.
Cryobiology 1, 52-56 (1964)
53. MERYMAN, H. T.:
The relationship between dahydratation and
freezing injury in the human erythrocyte. In
cellular injury and resistance in freezing
organisms.
The Institue of Low Temperature Science,
Hokkaido University, p. 231 (1967)
54. MERYMAN, H. T.:
Physical limitation of the rapid freezing method.
Proz. roy. Soc. Med. 147, 452-559 (1957)
55. MORGENROTH, K. und K. MORGENROTH jr.:
Vergleichende stomatosk. und rasterelekt. r.
mikr. Untersuchungen von Mundschleimhautver-
änderungen.
Dtsch. zahnärztl. Z. 25, 199 (1970)

56. MORGENROTH, K.:
Die Bedeutung der Stomatoskopie im Rahmen
klinischer Untersuchungsmethoden.
Dtsch. zahnärztl. Z. 16, 1296 (1961)
57. MORGENROTH, K.:
Neue Untersuchungen mit dem Kolposkop nach
HINSELMANN und der Vitalfärbung der Mund-
schleimhaut zur Frühdiagnose von Tumoren im
Kieferbereich.
Dtsch. zahnärztl. Z. 12, 192-201 (1957)
58. OPENCHOWSKI, S.:
Sur l'Action Localisee du Froid Applique a la
Surface de la Region Corticale du Cerveau.
Compt. Rend. Soc. de Biol. 5, 38-43 (1973)
59. PAPE, H.-D.:
Die Früherkennung der malignen Mundschleim-
hauttumoren unter bes. Berücksichtigung der
exfoliat. Zytolog.
Carl Hanser Verlag, München (1972)
60. PARKES, A. S.:
Introductory remarks to discussion on viability
of mammalian cells and tissues after freezing.
Proc. R. Soc. B 147: 424 (1957)
61. PARKES, A. S. und A. U. SMITH:
Regeneration of rat ovarian tissue grafted
after exposure to low temperatures.
Proc. roy. Soc. Med. 190, 455-568 (1952)

62. PILZ, W. und P. GÄNGLER:
II. Der thermische Reiz.
Dtsch. Stomat. 19, 161 (1969)
63. PLIESS, G. und G. BORNEMANN:
Fortschr. Kiefer- und Gesichtschirurgie
2, 41 (1957)
64. PRINZ, H.:
Dental Cosmos 70, 663 (1928)
65. RAND, R. W., A. P. RINFRET und H. VON LEDEN:
Cryosurgery.
C. C. Thomas, Springfield, Illinois (1968)
66. RAPATZ, G., J. NATH und B. LUYET:
Elektronmikroskope studie of erythrocytes in
rapidly frozen mammalian blood.
Biodynamica 9, 83-94 (1963)
67. RENNFORTH, J. und R. KUNZE:
Beitrag zur Leukoplakie der Mundschleimhaut.
Dtsch. Stomat. 19, 81 (1969)
68. RENSTRUP, G.:
Acta odont. Scand. 21 (1963)
69. REY, L.:
Conservation de la vie par la froid.
Hermann, Paris (1959)
70. ROTTER, W.:
Zur speziellen Pathologie der Tumoren der
Mundhöhle.
Dtsch. zahnärztl. Z. 12, 161-171 (1957)

71. SAKO, K. et al.:
Cryotherapy of intraoral leukoplakia.
Am. J. Surgery 124, 482 (1972)
72. SAKO, M. D., F. C. MURCHETTA und R. L. HAYES:
Evaluation of cryosurgery in the treatment
of intraoral leukoplakia.
J. Cryosurg. 2, 239 (1969)
73. SALIS-SAMADEN, R. v.:
Beitrag zur Strahlentherapie der oralen
Leukoplakie.
Strahlentherapie 125, 426-430 (1964)
74. SCHERBER, G.:
Zur Wirkung der kombinierten Anwendung der
Vitamine A, D und E auf Leukoplakien und
Karzinome des Menschen.
Wiener med. Wschr. 94, 338 (1944)
75. SCHEUNEMANN, H.:
Über stomatoskopische Untersuchungen und
ihre diagnost. Bedeutung für die Früherkennung
maligner Prozesse in der Mundhöhle.
Dtsch. zahnärztl. Z. 14, 258-263 (1959)
76. SCHILLER, K.:
Zur histologischen Frühdiagnose des
Portiokarzinoms.
Zbl. Gynäk. 52, 1562-1567 (1928)
77. SCHROTT, K. M., A. SIEGL und T. SCHMIDT:
Das Verhältnis zwischen Sondengröße Gefrier-
geschwindigkeit und Zelltod in der Kryotherapie.
Urologie 8, 164-167 (1969)

78. SCHUERMANN, H., A. GREITER und O. HORNSTEIN:
Krankheiten der Mundschleimhaut und der Lippen. 3. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1966)
79. SCHUERMANN, H., A. GREITER und O. HORNSTEIN:
Krankheiten der Mundschleimhaut und der Lippen. 3. Aufl. München-Berlin-Wien (1966)
80. SEBASTIAN, H.:
Beitrag zur Corticosteroidbehandlung der Leukoplakie.
Dtsch. zahnärztl. Z. 18, 742 (1963)
81. SILVERMANN, S. jr., G. RENSTRUP und J. J. PINDBORG:
Studies in oral leukoplakias. III. Effects of vitamin A a comparing clinical, histopathologic, cytologic and haematologic responses.
Acta odont. Scand. 21, 271 (1963)
82. SMITH, A. U.:
Biological effects of freezing and supercooling.
Arnold, London (1961)
83. SODERTROM, N.:
Haemolysis by hypertonic solutions of neutral salts.
Acta physiol. Scand. 7, 56 (1944)
84. SPALLANZANI, L.:
Opusculs de Physique, Animale et Vegetale. Vol. 1. Trans. J. Senebier. Geneva, Chirol. 1777

85. SPIESSL, B. und H.-J. METZ:
Differentialdiagnose und Behandl. d. Leukoplakie.
Dtsch. Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde 48,
11-21 (1967)
86. SPIESSL, B. und H.-J. METZ:
Differentialdiagnose und Behandl. d. Leukoplakie.
Dtsch. Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde 48,
11 (1967)
87. STUDER, A. und J. R. FREY:
Wirkung von Kortison auf die ruhende und die
mit Vit. A oder Testosteronpropionat zur Proli-
feration gebrachte Epidermis der Ratte.
Dermatologica, Basel 104, 578 (1952)
88. SUGAR, L. und J. BANOCZY:
Untersuchungen bei Präkanzerosen der Mund-
schleimhaut.
Dtsch. Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde 30,
132-140 (1959)
89. ULLAMANN, Z.:
Über Leukoplakia hypercholesterinica.
Z. Stomat. 154-158 (1936)
90. WANNENMACHER, M.-F., P. TETSCH und E. ESSNER:
Behandlung der Leukoplakie mit subtoxischen
Vitamin A Dosen.
Dtsch. zahnärztl. Z. 27, 154 (1972)
91. WELIKOW, B.:
Das Auftreten der Leukoplakie bei bestimmten
Berufsgruppen.
Dtsch. Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde 52,
266 (1969)

92. WEST, Th. L.:
Oral Surg., S. Louis 13, 412 (1960)
93. WHITE, A. C.:
Liquid Air in Medicine and Surgery.
Med. Rec. 56, 109 (1899)
94. WILBRANDT, W.:
Osmotische Natur sogen. nicht-osmotischer
Hämolysen.
Pflugers Arch. ges. physiol. 245, 22 (1941)
95. WULF, K.:
Zur Vitamin A Behandlung der Leukoplakien.
Arch. klin. exp. Dermat. 206, 495 (1957)
96. WULF, K.:
Klinisch und experimentelle Erfahrungen
mit Vitamin A in der Dermatologie.
Dermat. Wochenschr. 132, 816 (1955)

Für die freundliche Überlassung der Arbeit und
die wertvolle Unterstützung, die mir jederzeit
zuteil wurde, möchte ich Herrn Prof. Dr. Dr.
J.-E. Hausamen den herzlichsten Dank aussprechen.

Allen hier ungenannten Helfern sei für die stets
großzügige Unterstützung gedankt.

"LEBENS LAUF"

Norbert Winfried Walzer

Geboren : 8. 6. 1949 in Karlsruhe

Vater : Eduard Walzer; Zahnarzt

Mutter : Anna Walzer, geb. Welling; Hausfrau

Grundschule : von 1956 bis 1960

Gymnasium : von 1960 bis 1969

Nach einem zweimonatigen Praktikum in einem Zahntechnischen Laboratorium und einem dreiwöchigen Praktikum in einem Krankenhaus begann ich im Sommersemester 1970 an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz das Studium der Zahnheilkunde.

Im Oktober 1972 konnte ich die zahnärztliche Vorprüfung ablegen. Mit dem Staatsexamen schloß ich im Mai 1975 mein Studium ab.

Nach einer kurzfristigen Praxisvertretung entschied ich mich für eine Assistentenstelle in einer freien Praxis, wo ich bis heute tätig bin.

